МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ФЕЛЬДМАН ДІАНА АРКАДІЇВНА

УДК: 616.127-005.8-036.11+616.379-008.64]-078-018.74(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО МОНОЦИТАКТИВУЮЧОГО ПЕПТИДУ – II ТА АСИМЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГІНІНУ ЩОДО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ХВОРИХ З СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

спеціальність 222 «Медицина»
спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD).
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ Д.А. Фельдман

Науковий керівник: Риндіна Наталія Геннадіївна, доктор медичних наук, професор

Харків – 2023

АНОТАЦІЯ

Фельдман Д.А. Прогностичне значення ендотеліального моноцитактивуючого пептиду - II та асиметричного диметиларгініну щодо перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю «Внутрішні хвороби» – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2023.

Захист дисертації відбудеться в Харківському національному медичному університеті, МОЗ України, Харків 2023.

На сьогодні гострий інфаркт міокарда (ГІМ) займає особливе місце в структурі захворюваності на ішемічну хворобу серця (ІХС) та залишається однією з провідних причин смертності та інвалідізації працездатного населення України.

Одним із вирішальних чинників, що обумовлює перебіг ГІМ, є наявність чи відсутність супутньої патології.

Наявність цукрового діабету (ЦД) 2 типу має вагомий вплив на ГІМ та обумовлює зростання частоти повторних епізодів ішемії міокарда, дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), кардіогенного шоку (КШ), фатальних порушень ритму та провідності серця, тромбоемболічних ускладнень.

На думку вчених, подібна негативна тенденція пов’язана з низкою метаболічних порушень, асоційованих з ЦД 2 типу, такими як: гіперглікемія, інсулінорезистентність, дисліпідемія, оксидативний стрес. Саме вони призводять до пошкодження ендотелію та розвитку внутрішньосудинного запалення. Саме ендотеліальна дисфункція виступає в ролі предиктора несприятливого перебігу ГІМ.

Ендотеліальний моноцитактивуючий пептид-II (EMAP-II) – це багатофункціональний пептид, який активує низку прозапальних цитокінів: інтерлейкін-1β, інтерлейкін-8, фактор некрозу пухлин-α – таким чином,

індукуючи запальні зміни в судинах. EMAP-II продемонстрував прокоагулянтні властивості за рахунок підвищення рівня фактора Віллебранта та індукції експресії Р-селектину в ендотелії судин. Він пригнічує адгезію ендотеліоцитів та розповсюдження фібронектину, ініціюючи апоптоз ендотеліоцитів, що поглиблює ураження судинної стінки та гальмує процеси репарації. Особливого значення вищезазначені властивості EMAP-II набувають в умовах ішемії, яка має місце при ГІМ.

Асиметрічний диметиларгінін (ADMA) є ендогенним інгібітором синтази оксиду азоту (NOS), який представляє собою продукт деградації L-аргініну. Він конкурує з останнім в якості субстрату NOS і призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції. У дослідженні CARDIAC було встановлено беззаперечне значення ADMA в розвитку артеріальної гіпертензії (АГ), гіперхолестеринемії, ЦД 2 типу, гіпергомоцистеінемії, що, загалом, зумовлює підвищення ризику виникнення серцево-судинних захворювань. Встановлено, що ADMA має прямий кореляційний зв'язок зі ступенем атеросклеротичного ураження коронарних артерій та виразністю жорсткості судин.

Дизайн дослідження передбачав проведення трьох етапів: на першому етапі проходив розподіл обстежуваних хворих за групами та проводились лабораторно-інструментальні дослідження на 1-шу добу ГІМ; на другому – проводилося повторне обстеження хворих через 6 місяців після ГІМ; на третьому – відбувався аналіз проведених діагностичних методів, виконаних на попередніх етапах, їх співставлення, формування висновків з оцінкою предикторної інформативності EMAP-II, ADMA стосовно перебігу ГІМ у хворих з супутнім ЦД 2 типу.

У дослідження було залучено 120 хворих на ГІМ, яких було розподілено на 2 групи: основна група (n=70) – хворі на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та порівняльна (n=50) – хворі на ізольований ГІМ. До складу контрольної групи ввійшли 20 умовно здорових осіб. Рівень EMAP-II та ADMA визначали методом імуноферментного аналізу.

У ході дисертаційної роботи при первинному обстеженні (на 1-шу добу ГІМ) було виявлено достовірне підвищення рівня EMAP-II у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу (4,54±0,33 нг/мл) в порівнянні з хворими на ізольований ГІМ (2,74±0,21 нг/мл), групою контролю (1,1±0,037 нг/мл) ($p<0,001$) та ADMA у пацієнтів 1-ої групи (1,57±0,11 мкмоль/л) в порівнянні з 2-ою (0,61±0,06 мкмоль/л) та контрольною (0,17±0,023 мкмоль/мл) групами ($p<0,00001$; $p<0,001$ відповідно).

Було виявлено, що у хворих за наявності супутньої патології у вигляді ЦД 2 типу рівень вищезазначених маркерів ендотеліальної дисфункції був достовірно вищим, ніж у хворих без супутнього порушення вуглеводного обміну ($p<0,001$), що демонструє негативний вплив хронічної гіперглікемії, інсулінорезистентності та гіперінсулінемії на судинну стінку.

У ході проведеного кореляційного аналізу між рівнями EMAP-II та ADMA у хворих за наявності порушення вуглеводного обміну та без нього були виявлені прямі сильні кореляційні зв'язки ($r=0,787$; $r=0,775$ відповідно, $p<0,05$).

Кореляційний аналіз між рівнями маркерів ендотеліальної дисфункції та показниками вуглеводного обміну продемонстрував наступне: між рівнями EMAP-II та глюкозою крові, індексом HOMA-IR були виявлені прямі сильні кореляційні зв'язки ($r=0,711$; $r=0,702$; $p<0,05$ відповідно); між рівнем EMAP-II та інсуліном крові, глікозильованим гемоглобіном (HbAc1) були виявлені прямі помітні кореляційні зв'язки ($r=0,692$; $r=0,625$; $p<0,05$ відповідно,); між рівнями ADMA та глюкозою крові був виявлений прямий помітний кореляційний зв'язок ($r=0,523$; $p<0,05$); між рівнем ADMA та інсуліном крові, HbAc1, індексом HOMA-IR були виявлені прямі сильні кореляційні зв'язки ($r=0,767$; $r=0,767$; $r=0,777$; $p<0,05$ відповідно).

Кореляційний аналіз між рівнями маркерів ендотеліальної дисфункції та показниками ліпідного обміну продемонстрував наступне: між рівнями EMAP-II та загальним холестерином (ЗХС), холестерин ліпопротеїдами низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцеридами (ТГ), коефіцієнтом атерогенності (КА) були виявлені прямі сильні кореляційні зв'язки ($r=0,708$;

r=0,733; r=0,720; r=0,718; p<0,05 відповідно); між рівнем EMAP-II та холестерин ліпопротеїдами високої щільності (ХС ЛПВЩ) був виявлений зворотній помітний кореляційний зв'язок (r=-0,692; p<0,05); між рівнем EMAP-II та холестерин ліпопротеїдами дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) був виявлений прямий помітний кореляційний зв'язок (r=0,673; p<0,05); між рівнями ADMA та ЗХ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА були виявлені прямі сильні кореляційні зв'язки (r=0,787; r=0,763; r=0,756; r=0,783; p<0,05 відповідно); між рівнем ADMA та ХС ЛПВЩ був виявлений зворотній сильний кореляційний зв'язок (r=-0,763; p<0,05); між рівнем ADMA та ТГ був виявлений прямий помітний кореляційний зв'язок (r=0,638; p<0,05).

Кореляційний аналіз між рівнями маркерів ендотеліальної дисфункції та показниками кардіогемодинаміки продемонстрував наступне: між рівнями EMAP-II та кінцевим діастолічним об'ємом (КДО), кінцевим систолічним об'ємом (КСО), кінцевим діастолічним розміром (КДР), кінцевим систолічним розміром (КСР) був виявлений прямий помітний кореляційний зв'язок (r=0,669; r=0,622; r=0,657; r=0,692; p<0,05 відповідно); між рівнем EMAP-II та фракцією викиду (ФВ) був виявлений зворотній помітний кореляційний зв'язок (r=-0,551; p<0,05); між рівнем EMAP-II та товщиною задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), товщиною міжшлункової перетинки (ТМШП), середнім розміром лівого передсердя (ЛП) були виявлені прямі помірні кореляційні зв'язки (r=0,349; r=0,300; r=0,407; p<0,05 відповідно); між рівнями ADMA та КДО, КСО, КДР, КСР були виявлені прямі помітні кореляційні зв'язки (r=0,642; r=0,666; r=0,644; r=0,672; p<0,05 відповідно); між рівнем ADMA та ФВ був виявлений зворотній помітний кореляційний зв'язок (r=-0,652; p<0,05); між рівнем ADMA та ТЗСЛШ, ТМШП, середнім розміром ЛП, аорти були виявлені прямі помірні кореляційні зв'язки (r=0,399; r=0,416; r=0,490; r=0,313; p<0,05 відповідно).

У ході дисертаційного дослідження нами були виявлені прямі помітні кореляційні зв'язки між рівнями EMAP-II, ADMA та тропоніном I (r=0,700; r=0,687; p<0,05 відповідно).

При порівнянні середнього рівня EMAP-II на 1-шу добу ГІМ та через 6 місяців після коронарної події, слід зазначити, що цей показник достовірно знизився у хворих з супутнім порушенням вуглеводного обміну та у хворих на ізольований ГІМ (4,54±0,33 нг/мл; 3,6±0,11 нг/мл та та 2,74±0,21 нг/мл; 2,28±0,05 нг/мл відповідно $p<0,001$; $p<0,05$ відповідно). Порівняння середніх рівнів ADMA при первинному та вторинному обстеженнях виявило його достовірне зменшення у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу та без нього (1,57±0,11 мкмоль/мл; 0,96±0,05 мкмоль/мл та 0,61±0,06 мкмоль/мл; 0,44±0,04 мкмоль/мл відповідно , $p<0,05$).

Слід зазначити, що при повторному обстеженні зберігається тенденція достовірно вищих середніх рівнів EMAP-II та ADMA у хворих з ЦД 2 типу в порівнянні з хворими на ізольований ГІМ (3,6±0,11 нг/мл, 2,28±0,05 нг/мл та 0,96±0,05 мкмоль/мл, 0,44 ± 0,04 мкмоль/мл відповідно, $p<0,00001$), що підтверджує патогенетичні особливості наявної дисфункції ендотелію при порушенні вуглеводного обміну.

Виявлено, що у хворих, яким було проведено ПКВ, середні рівні EMAP-II та ADMA були достовірно нижчими, ніж після стандартної терапії антикоагулянтами з антитромбоцитарною терапією у хворих з супутнім ЦД 2 типу та без нього (3,5±0,04 нг/мл; 3,71±0,03 нг/мл, $p<0,05$ та 2,24±0,01 мкмоль/мл; 2,33±0,04 мкмоль/мл, $p<0,001$ відповідно).

Вищезазначені результати відображають роль реваскуляризації в зниженні факторів ризику виникнення повторних коронарних подій на підставі позитивної динаміки середніх рівнів EMAP-II та ADMA.

Наукова новизна одержаних результатів дисертаційної роботи розширила значення ролі маркерів ендотеліальної дисфункції в перебігу ГІМ з супутнім ЦД 2 типу. У роботі на основі системного підходу до оцінки результатів комплексних загальноклінічних, біохімічних, імунологічних досліджень було визначено вплив EMAP-II та ADMA на перебіг ГІМ при ЦД 2 типу. Визначено предикторну цінність вищезазначених маркерів ендотеліальної дисфункції щодо розвитку ускладнень у госпітальному періоді

ГІМ за наявності у хворого порушення вуглеводного обміну та протягом 6 місяців після перенесеної коронарної події.

Практичне значення одержаних результатів упроваджено в практику прогнозування ускладненого перебігу госпітального періоду ГІМ за наявності у хворих ЦД 2 типу: ризик виникнення гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) (при рівні EMAP-II > 1,96 нг/мл та ADMA > 2,31 мкмоль/л у хворих 1-ої групи), кардіогенного шоку (КШ) (при рівні EMAP-II> 2,37 нг/мл у хворих обох груп, при рівні EMAP-II > 6,45 нг/мл у хворих 1-ої групи, при рівні EMAP-II > 3,34 нг/мл у хворих 2-ої групи та при рівні ADMA > 1,98 мкмоль/л у хворих обох груп, при рівні ADMA > 2,08 мкмоль/л у хворих 1-ої групи, при рівні ADMA > 6,18 мкмоль/л у хворих 2-ої групи), фібриляції шлуночків (ФШ) (при рівні ADMA > 3 мкмоль/л у хворих обох груп) летального наслідку (при рівні EMAP-II > 3,44 нг/мл у хворих обох груп та при рівні ADMA > 0,76 мкмоль/л у хворих обох груп), а також прогнозування виникнення повторного ГІМ (при рівні ADMA > 2,17 мкмоль/л у хворих обох груп, при рівні ADMA > 1,99 мкмоль/л у хворих 2-ої групи) протягом 6 місяців після перенесеної коронарної події за допомогою визначення рівнів маркерів ендотеліальної дисфункції.

Доцільним є встановлення змін рівнів EMAP-II та ADMA з метою удосконалення діагностики та прогнозу розвитку фатальних та нефатальних ускладнень ГІМ у хворих із супутнім ЦД 2 типу.

Використання закладами охорони здоров’я в складі моделі концентрації EMAP-II та ADMA крові з урахуванням тактики лікування хворого сприяло оптимізації прогнозу розвитку ускладненого перебігу коморбідної патології у вигляді ГІМ та ЦД 2-го типу.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, ендотеліальний моноцитактивуючий пептид-II, асиметрічний диметиларгінін, ендотеліальна дисфункція, маркери ендотеліальної дисфункції, цукровий діабет 2 типу.

SUMMARY

Feldman D.A. Prognostic significance of endothelial monocyte activating polypeptide-II and asymmetric dimethylarginine in the course of acute myocardial infarction in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the specialty, Internal Medicine – Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2023.

The dissertation defense will be held at Kharkiv National Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv 2023.

Today, acute myocardial infarction (AMI) occupies a special place in the structure of coronary artery disease (CAD) morbidity, remaining one of the leading causes of mortality and disability among the able-bodied population of Ukraine.

The presence or absence of of concomitant pathology is one of the decisive factors determining the course of AMI.

The presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) has a significant impact on AMI, causing an increase in the frequency of recurrent episodes of myocardial ischemia, left ventricular (LV) dysfunction, cardiogenic shock (CS), fatal cardiac rhythm and conduction disorders, and thromboembolic complications.

According to scientists, this negative trend is associated with a number of metabolic disorders associated with T2DM, such as hyperglycemia, insulin resistance, dyslipidemia, and oxidative stress. They lead to endothelial damage and the development of intravascular inflammation. It is endothelial dysfunction that acts as a predictor of unfavorable AMI.

Endothelial monocyte-activating peptide-II (EMAP-II) is a multifunctional peptide that activates a number of proinflammatory cytokines: interleukin-1β, interleukin-8, and TNF-α, thus inducing inflammatory changes in the vessels. EMAR-II has demonstrated procoagulant properties by increasing the level of von Willebrand factor and inducing the expression of P-selectin in the vascular

endothelium. It inhibits endothelial cell adhesion and fibronectin spreading, initiating endothelial cell apoptosis, which deepens vascular wall damage and inhibits repair processes. The above-mentioned properties of EMAP-II are of particular importance in conditions of ischemia, which occurs in AMI.

Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is an endogenous inhibitor of NO synthase, which is a degradation product of L-arginine. It competes with the latter as a substrate of nitric oxide synthase and leads to the development of endothelial dysfunction. The CARDIAC study established the undisputed importance of ADMA in the development of hypertension, hypercholesterolemia, type 2 diabetes, hyperhomocysteinemia, which generally leads to an increased risk of cardiovascular disease. It has been established that ADMA has a direct correlation with the degree of atherosclerotic coronary artery disease and the severity of vascular stiffness.

The study design involved three stages: at the first stage, the study patients were divided into groups and laboratory and instrumental studies were performed on Day 1 of AMI; at the second stage, patients were re-examined 6 months after AMI; at the third stage, the diagnostic methods performed at the previous stages were analyzed, compared, and conclusions were drawn with an assessment of the predictive information content of ADMA, EMAP-II regarding the course of AMI in patients with concomitant T2DM.

The study included 120 patients with AMI, who were divided into 2 groups: the main group (n=70) - patients with AMI with concomitant T2DM and the comparison group (n=50) - patients suffering from isolated AMI. The control group included 20 conditionally healthy individuals. The level of EMAP-II and ADMA was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

In the course of the dissertation work, during the initial examination (on Day 1 of AMI), a significant increase in the level of EMAP-II in patients with AMI with concomitant T2DM was found in comparison with patients suffering from isolated AMI, the control group ($p<0.001$) and ADMA in patients of group 1 compared to group 2, the control group ($p<0.00001$; $p<0.001$, respectively).

It was found that in patients with concomitant pathology in the form of T2DM, the level of the above markers of endothelial dysfunction was significantly higher

than in patients without concomitant carbohydrate metabolism ($p<0.001$), which demonstrates the negative effect of chronic hyperglycemia, insulin resistance and hyperinsulinemia on the vascular wall.

The correlation analysis between the levels of EMAP-II and ADMA in patients with carbohydrate metabolism disorders revealed a very strong correlation ($r=0.905$; $p<0.05$), and, in patients without T2DM, revealed a direct strong correlation ($r=0.866$; $p<0.05$).

The correlation analysis between the levels of endothelial dysfunction markers and indicators of carbohydrate metabolism showed the following: direct strong correlations were found between EMAP-II levels and blood glucose, the HOMA index ($r=0.711$; $r=0.702$; $p<0.05$, respectively); direct significant correlations were found between EMAP-II levels and blood insulin, glycosylated hemoglobin ($r=0.692$; $r=0.625$; $p<0.05$, respectively); a direct significant correlation was found between ADMA levels and blood glucose ($r=0.523$; $p<0.05$); direct strong correlations were found between ADMA levels and blood insulin, glycosylated hemoglobin, and the HOMA index ($r=0.767$; $r=0.767$; $r=0.777$; $p<0.05$, respectively).

The correlation analysis between the levels of endothelial dysfunction markers and lipid metabolism parameters showed the following direct strong correlations were found between EMAP-II levels and total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), and atherogenicity coefficient (AC) ($r=0.708$; $r=0.733$; $r=0.720$; $r=0.718$; $p<0.05$, respectively); an inverse significant correlation was found between EMAP-II level and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ($r=-0.692$; $p<0.05$); between the level of EMAP-II and very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL cholesterol) a direct significant correlation was found ($r=0.673$; $p<0.05$); between the levels of ADMA and WD, LDL cholesterol, VLDL cholesterol, and CA direct strong correlations were found ($r=0.857$; $r=0.853$; $r=0.806$; $r=0.843$; $p<0.05$, respectively); an inverse strong correlation was found between ADMA and HDL-C ($r=-0.830$; $p<0.05$); a direct significant correlation was found between ADMA and TG ($r=0.638$; $p<0.05$).

The correlation analysis between the levels of endothelial dysfunction markers and cardiovascular hemodynamics parameters showed the following: a direct significant correlation was found between the levels of EMAP-II and end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV), end-diastolic dimension (EDD), end-diastolic dimension (EDD), and end-diastolic size (EDS) ($r=0.669$, $r=0.622$, $r=0.657$, $r=0.692$; $p<0.05$, respectively); an inverse significant correlation was found between EMAP-II level and ejection fraction (EF) ($r=-0.551$; $p<0.05$); direct moderate correlations were found between EMAP-II level and left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), interventricular septal thickness (IST), and mean left atrial size (LA), ($r=0.349$; $r=0.300$; $r=0.407$; $p<0.05$, respectively); direct weak correlations were found between the level of EMAP-II and the average size of the aorta, stroke volume (SV), ($r=0.206$; $r=0.200$; $p>0.05$, respectively); direct significant correlations were found between ADMA levels and EDV, ESV, EDS, EDV ($r=0.642$, $r=0.666$, $r=0.644$, $r=0.672$, $p<0.05$, respectively); an inverse significant correlation was found between ADMA levels and EF ($r=-0.652$; $p<0.05$); direct moderate correlations were found between ADMA levels and LVPWT, IST, mean LA size, and aorta ($r=0.399$; $r=0.416$; $r=0.490$; $r=0.313$; $p<0.05$, respectively); a direct weak correlation was found between ADMA level and EA ($r=0.230$; $p>0.05$).

In the course of the dissertation research, we found direct, significant correlations between the levels of EMAP-II, ADMA, and troponin I ($r=0.700$; $r=0.687$; $p<0.05$, respectively).

Comparing the mean level of EMAP-II on Day 1 of AMI and its level 6 months after the coronary event, we note that this indicator significantly decreased in patients with concomitant carbohydrate metabolism and in patients with isolated AMI ($p<0.001$; $p<0.05$, respectively). Comparing the mean ADMA levels at primary and secondary examinations, we found a significant decrease in all patients ($p<0.05$).

It should be noted that, at a repeated examination, the tendency of significantly higher mean levels of EMAP-II and ADMA in patients with T2DM remains ($p<0.00001$), which confirms the pathogenetic features of the existing endothelial dysfunction in carbohydrate metabolism disorders.

It was found that in patients who underwent coronary ventriculography (CVG), the mean levels of the above markers of endothelial dysfunction were significantly lower than after standard anticoagulant therapy with antiplatelet therapy in patients with and without concomitant T2DM ($p<0.001$; $p<0.05$, respectively).

The above results reflect the role of revascularization in reducing the risk factors for recurrent coronary events based on the positive dynamics of average levels of EMAP-II and ADMA.

The scientific novelty of the results of the dissertation work has expanded the importance of the role of markers of endothelial dysfunction in the course of AMI with concomitant T2DM. Based on a systematic approach to assessing the results of comprehensive general clinical, biochemical, and immunological studies, the effect of EMAP-II and ADMA on the course of AMI in T2DM was determined. The predictive value of the above-mentioned markers of endothelial dysfunction for the development of AMI complications in the presence of carbohydrate metabolism disorders within 6 months after a coronary event was determined.

The practical significance of the results obtained has been introduced into the practice of predicting the complicated course of AMI in patients with T2DM during 6 months of follow-up: the risk of acute left ventricular failure (ALVF), cardiogenic shock (CS), ventricular fibrillation (VF), recurrent AMI, and death by determining the levels of EMAP-II and ADMA.

It is advisable to determine changes in the levels of EMAP-II and ADMA in order to improve the diagnosis and prognosis of fatal and non-fatal complications of AMI in patients with concomitant T2DM.

The use by health care facilities of the model of blood concentrations of EMAP-II and ADMA, taking into account the patient's treatment tactics, helped to optimize the prognosis of complicated comorbidities in the form of AMI and T2DM.

Key words: acute myocardial infarction, endothelial monocyte-activating peptide-II, asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction, markers of endothelial dysfunction, type 2 diabetes mellitus.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Feldman D.A. Prognostics of complicated course of acute myocardial infarction with concomitant type 2 diabetes mellitus based on use of endothelial monocyte activating polypeptide-II. / D.A. Feldman, N.G. Ryndina, P.G. Kravchun, I.M. Dobrovolska // Official journal of the Polish Medical Association «Wiadomosci Lekarskie». Volume LXXV, issue 1 part 1.– 2022. – С. 65-69. Poland, January, 2022. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

2. Фельдман Д.А. Маркери ендотеліальної дисфункції як предиктори ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. / Д.А.Фельдман, Н.Г.Риндіна, П.Г.Кравчун // Український журнал медицини, біології та спорту. Том 5 №6 (28). Миколаїв, Україна, 12 листопада 2020 р. С. 195-201. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

3. Фельдман Д.А. Прогностичне значення асиметричного диметиларгініну щодо розвитку ускладнень в госпітальному періоді гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST у хворих на цукровий діабет 2 типу. / Д.А.Фельдман, Н.Г.Риндіна, П.Г.Кравчун, Крайз І.Г., Забашта В.Ф. // Український журнал медицини, біології та спорту. Том 6№1 (29). Миколаїв, Україна, 14 січня 2021 р. С. 145-152. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

4. Фельдман Д.А. Прогностичне значення ендотеліального моноцитактивуючого пептиду-II у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу як маркера розвитку повторних серцево-судинних подій протягом 6 місяців спостереження. / Д.А.Фельдман // Науково-

практичний журнал «Art of Medicine». №4 (20). Івано-Франківськ, Україна, жовтень-грудень 2021 р.С. 102-107. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

5. Фельдман Д. А. Асиметричний диметиларгінін – маркер повторних серцево-судинних подій у хворих з коморбідною патологією. / Д.А.Фельдман // Вістник Вінницького національного медичного університету. Том №4 (25). Вінниця, Україна, грудень 2021 р. С. 567-571. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

6. Фельдман Д.А. Прогностична цінність ендотеліального моноцитактивуючого пептиду – II щодо розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у госпітальному періоді гострого інфаркту міокарда у хворих на цукровий діабет 2 типу. / Д.А.Фельдман, Н.Г.Риндіна // «Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії». Том №21, випуск 4 (76). Полтава, Україна, 2021 р. С. 80-85. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

7. Фельдман Д. А. Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу протягом 6 місяців спостереження. / Д.А.Фельдман // Вістник Вінницького національного медичного університету. №1 (26).– 2022. – С. 59-65. Вінниця, Україна, березень 2022 р. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

8. Фельдман Д. А. Динаміка показників кардіогемодинаміки у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу протягом 6 місяців спостереження. / Д.А.Фельдман // Український журнал медицини, біології та спорту. Том 7 №2 (36). – 2022. – С. 143-149. Миколаїв, Україна, 12 квітня 2022 р. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

9. Фельдман Д. А. Динаміка показників ліпідного профілю крові у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу в залежності від обраної тактики лікування. / Д.А.Фельдман // Український журнал медицини, біології та спорту. Том 7 №3 (37). – 2022. – С. 183-191. Миколаїв, Україна, 15 червня 2022 р. (*Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті*).

10. Фельдман Д. А. Кореляційні зв'язки ендотеліального моноцитактивуючого пептиду-II та тропоніну I у хворих на коморбідну патологію. / Д.А.Фельдман // Український журнал медицини, біології та спорту. Том 7 №4 (38). – 2022. – С. 69-75. Миколаїв, Україна, 25 липня 2022 р. (*Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті*).

11. Фельдман Д. А. Динаміка рівня ендотеліального моноцитактивуючого пептиду-II у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу. / Д.А.Фельдман // Український журнал медицини, біології та спорту. Том 7 №6 (40). – 2022. – С. 109-115. Миколаїв, Україна, 29 листопада 2022 р. (*Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті*).

12. Feldman D.A. Interaction of asymmetric dimethylarginine, troponin I level and diabetes mellitus 2 type severity in patients with acute myocardial infarction. / D.A.Feldman, N.G.Ryndina //Asian Journal of Health Sciences. №8 (2):44 – 2022. – С. 1-10. Vietnam, 30 November 2022 (*Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Фельдман Д.А. Клінічне значення рівню асиметричного диметиларгініну у хворих на гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу. / Д.А.Фельдман // «Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення». Матеріали науково-практичної

конференції з міжнародною участю, присвяченої дню науки. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор`єва НАМН України». Харків, Україна, 21 травня 2021 р.С.51. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*

2. Фельдман Д.А. Ендотеліальний моноцитактивуючий пептид II – предиктор несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. / Д.А.Фельдман, Н.Г. Риндіна // «XII Національний конгрес кардіологів України». Матеріали XII Національного конгресу кардіологів України. Український кардіологічний журнал. Київ. Україна, 21-24 вересня 2021 р. С.41-43. (*Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді*).

3. Feldman D. Endothelial monocyte activating polypeptide – II a diagnostic factor for the adverse course of acute myocardial infarction with concomitant type 2 diabetes mellitus. / D.Feldman, N. Ryndina // «International Scientific Inderdisciplinary Congrence «ISIC-2021» for medical students and young scientists». Kharkiv National Medical University. Kharkiv, Ukraine, October 20-22. С. 83-84. (*Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді*).

4. Фельдман Д. А. Динаміка рівня асиметричного диметиларгініну у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. / Д. А. Фельдман, Н.Г.Риндіна, В.П.Безкишкий // Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття». – 2023. – С. 124-125. Харків, Україна, 13-15 лютого 2023 р. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Фельдман Д.А. Диагностическая роль маркеров эндотелиальной дисфункции у лиц с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. / Д. А. Фельдман // Сборник материалов I Международной дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Future perspectives of science and education», посвящённой Году молодёжи Республики Казахстан. Актобе, Казахстан, 16-17 мая 2019 р. С. 138. (*Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез*).

2. Фельдман Д. А. Маркери ендотеліальної дисфункції та їх прогностичне значення щодо перебігу ішемічної хвороби серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. / Д. А. Фельдман // «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Дев'ятнадцяті Данилевські читання). Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України». Харків, Україна, 27-28 лютого 2020 р. С. 174-175. (*Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез*).

3. Фельдман Д.А. Рівень асиметричного диметиларгініну у хворих на гострий інфаркт міокарда в залежності від наявності чи відсутності цукрового діабету 2 типу. / Д.А.Фельдман, Н.Г.Риндіна // «Щорічні терапевтичні читання». Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Харків, Україна, 22 квітня 2021 р. С. 159. (*Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез*).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ 2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА 13
ЗМІСТ 18
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 21
ВСТУП 23
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ 33
1.1 Коморбідність гострого інфаркту міокарда та цукрового діабету 2 типу – патогенетичні парадигми 33
1.2 Роль ендотеліального моноцитактивуючого пептиду-II та асиметричного диметиларгініну в розвитку серцево-судинних захворювань 41
1.3 Терапевтичні стратегії щодо лікування хворих на гострий інфаркт міокарда в умовах коморбідності 48
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 57
2.1 Об’єкт дослідження 57
2.2 Методи дослідження 73
2.3 Методи лікування хворих 78
2.4 Статистична обробка результатів дослідження 79
РОЗДІЛ 3 ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО МОНОАЦИТАКТИВУЮЧОГО ПЕПТИДУ-II (EMAP-II) ТА АСИМЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГІНІНУ (ADMA), ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ, ПАРАМЕТРА УРАЖЕННЯ МІОКАРДА (ТРОПОНІН І) У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА БЕЗ НЬОГО 81
3.1 Ендотеліальний моноацитактивуючий пептид-II (EMAP-II) та асиметричний диметиларгінін (ADMA) у хворих на гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу та без нього 81
3.2 Показники вуглеводного обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу та без нього 98

3.4 Середній рівень маркеру ураження міокарда (тропоніну I) у хворих на гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу та без нього 113
РОЗДІЛ 4 ПОКАЗНИКИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ЗА НАЯВНОСТІ АБО ВІДСУТНОСТІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ 119
РОЗДІЛ 5 КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ МІЖ РІВНЯМИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО МОНОАЦИТАКТИВУЮЧОГО ПЕПТИДУ-II (EMAP-II) ТА АСИМЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГІНІНУ (ADMA) З ПОКАЗНИКАМИ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ, ПАРАМЕТРАМИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА БЕЗ НЬОГО 128
5.1 Кореляційні зв'язки між рівнями ендотеліального моноацитактивуючого пептиду-II (EMAP-II) та асиметричного диметиларгініну (ADMA) у хворих на першу добу гострого інфаркту міокарда 128
5.2 Кореляційні зв'язки між рівнями ендотеліального моноацитактивуючого пептиду-II (EMAP-II) та асиметричного диметиларгініну (ADMA) з показниками вуглеводного обміну у хворих на першу добу гострого інфаркту міокарда 130
5.3 Кореляційні зв'язки між рівнями ендотеліального моноацитактивуючого пептиду-II (EMAP-II) та асиметричного диметиларгініну (ADMA) з показниками ліпідного обміну у хворих на першу добу гострого інфаркту міокарда 131
5.4 Кореляційні зв'язки між рівнями ендотеліального моноацитактивуючого пептиду-II (EMAP-II) та асиметричного диметиларгініну (ADMA) з тропоніном I у хворих на першу добу гострого інфаркту міокарда 132
5.5 Кореляційні зв'язки між рівнями ендотеліального моноацитактивуючого пептиду-II (EMAP-II) та асиметричного диметиларгініну (ADMA) з показниками структурно-функціонального стану міокарда у хворих на першу добу гострого інфаркту міокарда 133

РОЗДІЛ 6 ДИНАМІКА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО МОНОАЦИТАКТИВУЮЧОГО ПЕПТИДУ-II (ЕМАР-II), АСИМЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГІНІНУ (ADMA), ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ, ПАРАМЕТРА УРАЖЕННЯ МІОКАРДА (ТРОПОНІНУ І), ПОКАЗНИКІВ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІОКАРДА НА ТЛІ ТЕРАПІЇ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ 136
6.1 Динаміка маркерів ендотеліальної дисфункції у хворих на ГІМ з цукровим діабетом 2 типу в залежності від тактики лікування 136
6.2 Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих після перенесеного ГІМ з цукровим діабетом 2 типу в залежності від тактики лікування 142
6.3 Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на ГІМ з цукровим діабетом 2 типу в залежності від тактики лікування 144
6.4 Динаміка рівня тропоніну І у хворих на ГІМ з цукровим діабетом 2 типу в залежності від тактики лікування..... 152
6.5 Динаміка показників кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ з цукровим діабетом 2 типу в залежності від тактики лікування 153
РОЗДІЛ 7 ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО МОНОАЦИТАКТИВУЮЧОГО ПЕПТИДУ-II (ЕМАР-II) ТА АСИМЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГІНІНУ (ADMA) ЩОДО РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ТА СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ ПРОТЯГОМ 6-МІСЯЧНОГО ТЕРМІНУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ІРФАРКТУ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ 162
РОЗДІЛ 8 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 193
ВИСНОВКИ 221
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 223
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 225
ДОДАТОК А 263

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ADMA – асиметричний диметиларгінін

AV-блокада – атріовентрикулярна блокада

DDAH - диметиларгінін-диметіламіно-гідролаза

EMAP-II – ендотеліальний моноацитактивуючий пептид-II

HbAc1 – глікозильований гемоглобін

NO – оксид азоту

NOS – синтаза оксиду азоту

PS -пульс

SDMA – симетричний диметиларгінін

VEGF - Vascular endothelial growth factor

АГ – артеріальна гіпертензія

АКШ – аортокоронарне шунтування

АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент

АТ– артеріальний тиск

БЛНПГ – блокада лівої ніжки пучка Гіса

БПНПГ – блокада правої ніжки пучка Гіса

ГІМ – гострий інфаркт міокарда

ГКС – гострий коронарний синдром

ГМЛШ – гіпертрофія міокарда лівого шлуночка

ГЛШН – гостра лівошлуночкова недостатність

ГСН – гостра серцева недостатність

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ЕКГ – електрокардіографія

Ехо-КГ – ехокардіографія

ІХС – ішемічна хвороба серця

ЗХС – загальний холестерин

ІМТ – індекс маси тіла

КА – коефіцієнт атерогенності

КВГ – коронаровентрикулографія

КДО – кінцевий діастолічний об'єм

КДР – кінцевий діастолічний розмір

КСО – кінцевий систолічний об'єм

КСР – кінцевий систолічний розмір

КШ – кардіогенний шок

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

ПКВ – перкутанне коронарне втручання

СА-блокада – синоатріальна блокада

САТ – систолічний артеріальний тиск

СН – серцева недостатність

СССВ – синдром слабкості синусового вузла

ТГ – тригліцериди

ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка

ТМШП – товщина міжшлункової перетинки

УО – ударний об’єм

ФВ – фракція викиду

ФШ – фібриляція шлуночків

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїди високої щільності

ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїди дуже низької щільності

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїди низької щільності

ЦД – цукровий діабет

ЧДР – частота дихальних рухів

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШМД – швидка медична допомога

ВСТУП

Актуальність теми. Гострий інфаркт міокарда **(**ГІМ) займає особливе місце в структурі захворюваності на ішемічну хворобу серця (ІХС), залишаючись однією з провідних причин смертності та інвалідизації працездатного населення України [1, 2].

Дослідниками (К.М. Амосова, 2001; K. Franklin et al. 2004; J.R. Timmer et al., 2005; A. Kapur, R. De Palma, 2007) було доведено, що наявність супутньої патології у вигляді ЦД 2 типу є вагомим незалежним фактором ризику розвитку ГІМ, його несприятливого перебігу та смерті від нього. Цукровий діабет (ЦД) 2 типу асоціюється з високим рівнем госпітальної летальності, високою смертністю як у перші 30 діб після перенесеного ГІМ, так і в наступні 1-5 років. Ускладнення ГІМ (серцева недостатність (СН), порушення ритму, кардіогенний шок (КШ) та ін.) у хворих із супутнім ЦД 2 типу є актуальними питаннями сучасної кардіології [3].

На сьогодні несприятливий перебіг ГІМ з супутнім ЦД 2 типу пов’язують з порушенями метаболізму (гіперглікемія, інсулінорезистентність, дисліпідемія, оксидативний стрес), що лежать в основі патогенезу даного порушення вуглеводного обміну. Вищезазначене призводить до пошкодження ендотелію та розвитку внутрішньосудинного запалення. Саме ендотеліальна дисфункція виступає у ролі предиктора несприятливого перебігу ГІМ [4, 5].

Ендотеліальний моноцитактивуючий пептид - II (endothelial monocyte activating polypeptide – II, EMAP-II) – це мультифункціональний пептид з прозапальною та ангіогенезною активністю, який активує цілу низку прозапальних цитокінів, а саме інтерлейкін-1β, інтерлейкін-8, фактору некрозу пухлин-α, таким чином, індукуючи запальні зміни в судинах [6].

Асиметричний диметиларгінін (asymmetric dimethylarginine, ADMA) – маркер ендотеліальної дисфункції, що представляє собою метильоване похідне з L-аргініну. ADMA має властивість пригнічувати синтазу оксиду азоту (NOS), що призводить до зменшення утворення оксиду азоту (NO) у

кровоносних судинах та інших тканинах. В останні роки значну увагу дослідників привертає потенційна роль ADMA у розвитку серцево-судинних захворювань [7].

На теперішній час незаперечною є концепція загального серцево-судинного ризику, яка розглядає ендотеліальну дисфункцію як прояв системного атеросклерозу [8].

Згідно з вищезазначеним, актуальним залишається питання щодо прогностичного значення маркерів ендотеліальної дисфункції (EMAP-II та ADMA) щодо перебігу ГІМ у хворих з супутнім ЦД 2 типу протягом 6-місячного терміну спостереження після перенесеного інфаркту міокарда.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Здобувач брала участь у виконанні науково-дослідницьких робіт кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університета МОЗ України за тематикою: «Ішемічна хвороба серця в умовах поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики й удосконалення лікування» (№ держреєстрації 0118U000929; 2017-2019 рр.), «Прогнозування перебігу, удосконалення діагностики та лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії у хворих з метаболічними порушеннями» (№ держреєстрації 012Ш02025; 2020 - 2022 рр.). Бере участь у виконанні науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університета МОЗ України «Патогенетичне обґрунтування клініко-діагностичних, прогностичних та терапевтичних маркерів у хворих на ішемічну хворобу серця за умов поліморбідності» (№ держреєстрації 0123U100331; 2023-2025 рр.) та власне дослідження стало фрагментом вищезазначених науково-дослідницьких робіт. Здобувачем проведено аналітичний огляд літератури, здійснено патентний пошук. Здобувач брала участь у відборі хворих, вивченні їх клінічного стану, формуванні груп спостереження, створенні бази даних для статистичної

обробки. Здобувачем проаналізовано отримані результати, сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Мета дослідження – підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу, а також прогнозування розвитку ускладнень у госпітальному періоді гострого інфаркту міокрада та несприятливих серцево-судинних подій протягом 6 місяців спостереження на підставі вивчення рівнів ендотеліального моноацитактивуючого пептиду-II та асиметричного диметиларгініну.

Задачі дослідження:

1. Визначити патогенетичну роль ендотеліального моноацитактивуючого пептиду-II (EMAP-II) та асиметричного диметиларгініну (ADMA), показників вуглеводного та ліпідного обмінів, параметра ураження міокарда (тропоніну I) у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу та без нього.

2. Оцінити показники структурно-функціонального стану міокарда, визначити ступінь виразності та локалізації ураження коронарних артерій за даними коронаровентрикулографії у хворих на ГІМ за наявності або відсутності ЦД 2 типу.

3. Оцінити кореляційні зв’язки між рівнями ендотеліального моноацитактивуючого пептиду-II (EMAP-II) та асиметричного диметиларгініну (ADMA) з показниками вуглеводного та ліпідного обмінів, параметрами структурно-функціонального стану міокарда у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу та без нього.

4. Проаналізувати динаміку ендотеліального моноацитактивуючого пептиду-II (EMAP-II) та асиметричного диметиларгініну (ADMA) на тлі терапії ГІМ при ЦД 2 типу.

5. Окреслити прогностичну роль ендотеліального моноацитактивуючого пептиду-II (EMAP-II) та асиметричного диметиларгініну (ADMA) щодо ускладненого перебігу ГІМ у госпітальному періоду, а також у відношенні розвитку несприятливих серцево-судинних

подій протягом 6 місяців спостереження після перенесеного інфаркту міокарда у хворих з ЦД 2 типу.

Об'єкт дослідження:

Хворі на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу.

Предмет дослідження:

Визначення активності маркеру ГІМ (тропоніну І); показників ліпідного обміну, а саме: визначення рівня загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), коефіцієнта атерогенності (КА); показників вуглеводного обміну (глюкози, глікозильованого гемоглобіну (HbAc1), інсуліну, індексу HOMA-IR), типів ремоделювання міокарда; систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ); визначення рівнів ендотеліального моноацитактивуючого пептиду-II (EMAP-II) та асиметричного диметиларгініну (ADMA); визначення ступеня виразності ураження коронарних артерій та прогноз виникнення ускладнень і смертності у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу.

Матеріали та методи дослідження.

Дизайн дослідження склали 120 хворих: І група (основна) – 70 хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST у поєднанні з ЦД 2 типу; ІІ група (порівняння) – 50 хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST без ЦД 2 типу. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Критеріями включення до дослідження були встановлений діагноз ГІМ з елевацією сегмента ST, супутня патологія у вигляді ЦД 2 типу, вік хворих>18 років, підписана інформована згода пацієнта на проведення дослідження згідно з Гельсинською декларацією прав людини (1964), можливості пацієнта (фізичні, психічні, територіальні) для відповідного лікування та подальшого спостереження.

Критеріями виключення з дослідження були гострі та хронічні запальні процеси, важка супутня патологія (онкологічні захворювання, дифузні

захворювання сполучної тканини, захворювання щитоподібної залози, анемія, хронічне обструктивне захворювання легень (Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) – C/D), бронхіальна астма, цироз печінки, хронічне захворювання нирок при швидкості клібочкової фільтрації <30 мл/хв*м^2, наявність симптоматичних гіпертензій, важкі психічні захворювання, кровотеча), оперативні втручання протягом двох місяців до дослідження, неможливість підписати інформовану згоду.

Клініко-лабораторне дослідження передбачало визначення наступних показників:

- визначення глюкози крові, рівня HbAc1;
- якісне та кількісне визначення активності маркера гострого інфаркту міокарда (тропонін І);
- визначення імуноферментним методом EMAP-II, ADMA та інсуліну сироватки крові;
- визначення показників ліпідного профілю за стандартною біохімічною методикою (ЗХС, ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, КА);
- клініко-інструментальне обстеження методом добового моніторування елекрокардіографії (ЕКГ) та ехокардіографії (Ехо-КГ) всім тематичним хворим;
- визначення ступеня виразності та локалізації ураження коронарних артерій за даними коронаровентрикулографії (КВГ);
- прогноз виникнення ускладнень і смертності за шкалою GRACE (The Global Registry of Acute Coronary Events);
- аналіз ранніх (протягом госпітального періоду) ускладнень (розвиток гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН), кардіогенного шоку (КШ), фібриляції шлуночків (ФШ) та пізніх (протягом 6 місяців) клінічних подій (повторний ГІМ) з оцінкою предикторної інформативності ADMA, EMAP-II у відношенні перебігу ГІМ з елевацією сегмента ST у хворих з супутнім ЦД 2 типу.

Статистична обробка отриманих даних за допомогою програмного пакету «Statistica 6,0» (StatSoft Inc, США). Для порівняльного аналізу вибірок використовувалися стандартні програми кореляційного аналізу з розрахунком середніх арифметичних величин: M±m, вірогідності й рівня достовірності (p). При аналізі вибірок, що не підлягають законам Гаусовського розподілу, використовувався U-критерій Манна-Уітні для незалежних вибірок. Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовувався коефіцієнт кореляції (r).

Наукова новизна одержаних результатів.

Поглиблені знання щодо ролі гіперглікемії та гіперінсулінемії у розвитку ендотеліальної дисфункції за рахунок гіперактивації ендотеліального моноцитактивуючого пептиду-II та асиметрічного диметиларгініну у хворих на гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу.

Встановлено, що високі концентрації ендотеліального моноцитактивуючого пептиду-II та асиметрічного диметиларгініну в сироватці крові взаємопов'язані з розширенням порожнин лівого передсердя (ЛП) та ЛШ із зниженням систолічної функції останнього у хворих на гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу.

Доведено роль ендотеліального моноцитактивуючого пептиду-II та асиметрічного диметиларгініну в розвитку проатерогенних порушень ліпідного обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу.

Визначено, що високі рівні ендотеліального моноцитактивуючого пептиду-II та асиметрічного диметиларгініну були пов'язані з високим ризиком смертності у гострому і віддаленому періоді інфаркту міокарда, визначеним за шкалою GRACE (The Global Registry of Acute Coronary Events).

Продемонстровано роль асиметрічного диметиларгініну в якості індикатора ризику повторної кардіоваскулярної катастрофи після

перенесеного інфаркту міокарда незалежно від наявності супутніх метаболічних порушень у хворих.

Розширено наукові дані відносно прогностичних властивостей ендотеліального моноцитактивуючого пептиду-II у складі моделей прогнозу перебігу госпітального та віддаленого періода інфаркту міокарда у хворих з цукровим діабетом 2 типу.

Визначено предикторну цінність ендотеліального моноцитактивуючого пептиду-II та асиметрічного диметиларгініну щодо ризику виникнення життєзагрозливого порушення ритму у вигляді фібриляції шлуночків (ФШ) у хворих з цукровим діабетом 2 типу у госпітальному періоді ГІМ.

Доведено виразний позитивний вплив перкутанного втручання при лікуванні гострого інфаркту міокарда у хворих з цукровим діабетом та без нього на параметри функції ендотелію за допомогою визначення рівнів ендотеліального моноцитактивуючого пептиду-II та асиметрічного диметиларгініну.

Встановлено предикторні властивості ендотеліального моноцитактивуючого пептиду-II та асиметрічного диметиларгініну щодо ризику розвитку гострої серцевої недостатності III-IV класу за шкалою Killip у госпітальному періоді гострого інфаркту міокарда у хворих з цукровим діабетом 2 типу.

Було розроблено алгоритм прогнозування гострої лівошлуночкової недостатності, кардіогенного шоку, фібриляції шлуночків, летального наслідку у госпітальному періоді гострого інфаркту міокарда у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу, а також виникнення повторного інфаркту міокарда протягом 6-місячного терміну спостереження за допомогою побудови Receiver Operator Characteristic кривих на плоскості чутливість-специфічність з оцінкою площі під кривою для відображення прогностичних характеристик досліджуваного параметру та багатофакторних логістичних регресійних моделей.

Практичне значення одержаних результатів.

Визначення рівня ендотеліального моноцитактивуючого пептиду-II та асиметрічного диметиларгініну у хворих при наявності гострого інфаркту міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу дозволяє працівникам закладів практичної охорони здоров'я України покращити діагностику даної коморбідної патології для попередження розвитку ускладненого поєднаного перебігу вищезазначених захворювань.

Прогнозування розвитку кардіогенного шоку у госпітальному періоді гострого інфаркту міокарда дозволить лікарям-терапевтам, лікарям-кардіологам передбачати розвиток ускладнень у вигляді гострої серцевої недостатності IV класу за шкалою Killip.

Використання рівнів ендотеліального моноцитактивуючого пептиду-II та асиметрічного диметиларгініну як предикторів розвитку фібриляції шлуночків у хворих на гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу сприяє оптимізації прогнозу перебігу даної патології щодо виникнення життєзагрозливих порушень ритму.

Застосування ендотеліального моноцитактивуючого пептиду-II та асиметрічного диметиларгініну в якості маркерів розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у хворих з цукровим діабетом 2 типу дозволить лікарям-терапевтам, лікарям-кардіологам виділяти когорту хворих високого ризику розвитку ускладненого гострою серцевою недостатністю III класу за шкалою Killip госпітального періоду гострого інфаркту міокарда.

Прогнозування повторного інфаркту міокарда на підставі вимірювання сироваткових концентрацій асиметрічного диметиларгініну дозволить прогнозувати перебіг ішемічної хвороби серця у хворих протягом 6 місяців після перенесеної серцево-судинної події незалежно від наявності чи відсутності супутніх метаболічних порушень.

Запропонована модель прогнозу повторного інфаркту міокарда з використанням вмісту ендотеліального моноцитактивуючого пептиду-II у сироватці крові сприяє покращенню прогнозування виникнення

кардіоваскулярних катастроф після перенесеного гострого інфаркту міокарда у хворих з цукровим діабетом 2 типу та без нього.

Обгрунтована доцільність використання вмісту ендотеліального моноцитактивуючого пептиду-II та асиметрічного диметиларгініну у сироватці крові у складі моделей прогнозу ускладненого перебігу госпітального періоду гострого інфаркту міокарда у хворих з цукровим діабетом 2 типу.

Основні отримані результати дослідження було впроваджено в роботу КНП «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр Івано-Франківської обласної ради», КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня».

Результати дисертаційної роботи долучено до навчальної програми підготовки студентів та лікарів-інтернів за фахом «Внутрішні хвороби» на кафедрі внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т.Малої ХНМУ.

Особистий внесок здобувача.

Здобувачем особисто визначено напрямок дослідження, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз літератури з теми, здійснено інформаційний пошук, набір клінічного матеріалу, вибір та обгрунтування методів дослідження, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено до друку наукові статті, акти впровадження. Здобувачем особисто було узагально отримані дані, сформульовано висновки і створено практичні рекомендації, упроваджено результати в практичну роботу закладів охорони здоров'я та в освітній процес.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи обговорювалися та доповідалися на науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій Дню науки «Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення» (Харків, 2021), XII Національному конгресі кардіологів України (Харків, 2021), «International Scientific Inderdisciplinary Congrence «ISIC-2021» for medical students and young

scientists» (Харків, 2021), міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2023).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових робіт, серед яких 12 статей у наукових виданнях, рекомендованих МОН України (7 - у моноавторстві), серед яких 2 статті в іноземних журналах, зокрема 1 стаття у виданні, що увійшло до міжнародної наукометричної бази Scopus, 7 тез у матеріалах конгресів, з`їздів і конференцій.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів власних спостережень, обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел, який включає 255 наукових публікацій, переважно англомовних – 211. Дисертацію ілюстровано 49 таблицями та 50 рисунками.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Коморбідність гострого інфаркту міокарда та цукрового діабету 2 типу – патогенетичні парадигми

На сьогодні серцево-судинні захворювання в Україні виявляють у 1639,9 особи на 100 000 населення. Згідно зі статистичними даними різних країн світу, клінічні форми ІХС діагностують у 15-20% дорослого населення [9].

Відомо, що ІХС – основна причина захворюваності та смертності в усьому світі [10, 11].

За показниками ВООЗ, у віці 50-54 років смертність від даної патології становить 404-467 осіб на 100 тис. населення у світі.

В Україні у першому півріччі 2020 року хвороби серцево-судинної системи – основна причина смерті населення. Від захворювань системи кровообігу за перші 6 місяців 2020 року померло 196 567 осіб, зокрема від ІХС– 135 867 осіб [12]. Згідно з результатами підрахунків Державної служби статистики України з січня по листопад 2020 року від ІХС в Україні померло 254 664 осіб. [13].

У 2021 році, в Україні смертність від захворювань серцево-судинної системи склала 60,35% (392328 осіб) та посіла перше місце з усіх причин, що мали летальний наслідок, з них – від ІХС померло 274 223 людини (42,19%) [14].

В Україні за 2022 рік від хвороб системи кровообігу (I00–I99) померло 36724 осіб, що складає 64,15% від усіх причин смертності населення, з них від ІХС – 25618, що складає 44,75% від всіх летальних наслідків через хвороби серцево-судинної системи [15].

Експерти ВООЗ прогнозують, що до 2030 року від хвороб серцево-судинної системи буде помирати щороку близько 23,5 мільйонів осіб, основною причиною смерті яких буде ІХС [16, 17].

Відомо, що ГІМ є одним з найбільш частих проявів ІХС та найголовнішою причиною смертності в розвинених країнах світу. На сьогодні зазначено тенденцію до «помолодшання» ГІМ: у віці до 40 років ця патологія зустрічається з частотою 0,1–0,6 на 1 тисячу чоловіків та 0,03–0,04 на 1 тисячу жінок, що становить від 2 до 7 % всіх випадків ГІМ, яка реєструється в осіб до 65 років. У деяких розвинутих країнах світу на цю вікову групу припадає від 4 до 8% загальної структури захворюваності [18-21].

Noaman S. та Dinh D. з іншими дослідниками проаналізували результати лікування ушкодження коронарних судин за допомогою перкутанного коронарного втручання (ПКВ) у хворих трьох вікових груп. У ході дослідження були проаналізовані дані 27869 пацієнтів, які перенесли ПКВ у 2005-2017 рр., показники яких були внесені до багатоцентрового реєстру щодо виконання цієї процедури. Пацієнти були розділені на три вікові групи: молоду групу (≤ 45 років), групу середнього віку (46-65 років) та старшу групу (>65 років). Серед пацієнтів молодої групи в порівнянні з пацієнтами, які входили до складу середньої та старшої груп частіше зустрічався фактор ризику у вигляді паління (54,2%; 34,6%; 11% відповідно, $p < 0,05$). У пацієнтів молодше 45 років частіше зустрічався КШ, позалікарняна зупинка серця та ГІМ з елевацією сегмента ST ($p<0,05$). Щодо показників смертності, то відзначалось поступове збільшення тривалої смертності від молодого до середнього віку та до старшої групи (6,1%; 9,9%; 26,8% відповідно, $p < 0,001$) [22].

Незважаючи на вивчення патогенезу та клінічної картини, сучасні методи діагностики та лікування, несприятливим та найтяжчим наслідком ІХС є ГІМ та його ускладнення. [23, 24].

Статистичні дані свідчать, що у 5-10% хворих на ГІМ з елевацією ST виникає позалікарняна зупинка серця [25].

Відомо, що при наявності коморбідної патології, ускладнюється перебіг та погіршується прогноз ІХС.

Найчастішою супутньою патологією ІХС, що зустрічається сьогодні, є ЦД 2 типу. Дане порушення вуглеводного обміну є істотним чинником, що обумовлює несприятливий перебіг ІХС. На сьогодні 347 млн. людей хворіють на ЦД, 90% з них страждають на ЦД 2 типу. Поширеність цього захворювання в Україні складає 1264500 осіб [26]. Отже, ЦД 2 типу є глобальною проблемою не лише в Україні, але й в усьому світі.

Прогнозована кількість хворих на ЦД 2 типу у світі до 2040 року складатиме близько 642 мільйонів осіб [27].

На сьогодні одним із актуальніших питань кардіології та ендокринології, що представляє серйозну медико-соціальну значущість, є коморбідна патологія у вигляді поєднання ГІМ з ЦД [28].

З наявністю прediабету та ЦД пов`язують навантаження на систему кровообігу [29-32].

Коморбідна патологія у вигляді ГІМ та ЦД 2 типу нині є поширеною [33].

Частота розвитку ЦД зростає у всьому світі, що призводить до значно вищого рівня ускладнень ІХС [34].

При наявності вищезазначеної коморбідної патології частота розвитку ускладненого перебігу ГІМ значно вища, ніж можна б було спрогнозувати на підставі розміру інфарктної зони. Прогноз у хворих на ГІМ з супутнім ЦД при однакових розмірах некрозу найчастіше гірший, ніж у хворих з таким самим ГІМ за розміром пошкодження серцевого м’яза без порушення вуглеводного обміну [35].

ЦД є важливим фактором ризику розвитку ГІМ та іншої супутньої патології у пацієнтів, госпіталізованих з приводу коронарної події, що спостерігається приблизно в 30% випадків [36].

Серцево-судинні захворювання у пацієнтів на ЦД мають більш агресивний перебіг [37-40].

При наявності порушення вуглеводного обміну у хворих ГІМ розвивається в 3 рази частіше [41] та відрізняється більш тяжким перебігом, зустрічаючись переважно в молодих пацієнтів [35].

Хворі на ГІМ в поєднанні з ЦД мають вищий ризик смертності, ніж пацієнти без супутнього порушення вуглеводного обміну [42]. ЦД є предиктором довгострокової серцево-судинної смертності наряду з віком, нирковою недостатністю в анамнезі, СН та високим класом тяжкості ГІМ за шкалою Killip при гострому коронарному синдромі (ГКС) [43].

Саме з ГІМ пов'язані майже 80% всіх випадків смерті серед хворих на ЦД [35].

Три великих епідеміологічних дослідження визначили сучасне розуміння патогенезу ураження серця при наявності ЦД. Фремінгемське дослідження продемонструвало, що після співставлення хворих за критеріями: вік, рівень артеріального тиску (АТ), вміст холестерину в крові, паління – наявність ЦД значно підвищувала ризик розвитку ІХС у чоловіків на 63%, у жінок на 203%. У дослідженні «MRFIT» (Multiple Risk Factor Intervention Trial) продемонстрована інформація щодо взаємодії між ЦД та іншими факторами ризику – наявність порушення вуглеводного обміну незалежно від рівня холестерину, АТ, паління в анамнезі значно підвищувала 12-річну серцево-судинну смертність. У дослідження «Whitehall Study» було зазначено збільшення ризику розвитку летального випадку навіть при субклінічних порушеннях толерантності до глюкози без ЦД.

За даними найбільш цитованого дослідження S. Haffner, при 7-річному спостереженні ГІМ, коронарна смерть зустрічалася в 20% хворих на ЦД та в 3,5% пацієнтів без ЦД. За результатами дослідження S.G. Wannamethere було з'ясовано, що частота розвитку серцево-судинних подій у хворих на ЦД чоловіків, які мали в анамнезі ГІМ, складала 50,2%, а у чоловіків без ЦД – 29%. Слід зазначити, що ризик коронарної смерті у хворих на ЦД та ІХС перевищував в 3 рази ризик ІХС та ЦД без наявних супутніх патологій [44].

Доведено, що ЦД підвищує на 57% ризик летального випадку протягом двох років за наявності нестабільної стенокардії та Q-негативного ГІМ, посилаючись на дані реєстра OAZIS (Organization to Asses Strategies for Ishemic Syndrome) [45].

В реєстрі ГІМ «FINMONICA» (фінська частина WHO MONICA (World Health Organization Multiational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease)) ЦД на 58% у чоловіків та на 160% у жінок збільшував 28-добову смертність після ГІМ, а через 1 рік після перенесеної коронарної події смертність складала 42% у чоловіків та 36,9% у жінок, які мали в анамнезі ЦД, в порівнянні з 32,6% у чоловіків та 20,2% у жінок без порушення вуглеводного обміну. 5-річна смертність після ГІМ досягала 50% у хворих на ЦД, що в 2 рази більше, ніж у хворих без ЦД.

За показниками REACH-реєстру (реєстр клінічних ознак атеросклерозу) встановлено, що частота виникнення летального наслідку у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу становить 16,1%, порівнюючи з 8,6% у хворих на ГІМ без ЦД 2 типу ($p<0,01$) [46].

За даними реєстру GRACE у хворих з раніше встановленим діагнозом ЦД госпітальна смертність від ГІМ з елевацією сегмента ST, ГІМ без елевації сегмента ST і нестабільної стенокардії складала 11,7%; 6,3% та 3,9% відповідно. Ці показники суттєво вищі за відповідні дані у хворих без супутнього порушення вуглеводного обміну – 6,4%; 5,1%; 2,9% відповідно [47].

Атеросклероз, що часто виникає при ЦД, розвивається внаслідок взаємодії декількох факторів ризику: інсулінорезистентності та гіперінсулінемії, порушення функції ендотелію судин, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії (АГ), підвищення згортання крові з гіперагрегацією тромбоцитів, зниження фібринолізу. Ураження судин великого та середнього калібру, що виникає при ЦД 2 типу майже не відрізняється від атеросклеротичного ураження судин, що має місце у хворих без порушення

вуглеводного обміну, за винятком того, що діабетичне ураження судин виникає на 8-10 років раніше, ніж в осіб, які не мають в анамнезі ЦД [35, 48].

Відомо, що системний атеросклероз – це різновид аутоімунного захворювання, що характеризується ендотеліальною та запальною дисфункціями [49, 50].

На сьогодні гіпотеза «загального ґрунту» («common-soil» hypothesis), запропонована Stern щодо єдності патогенезів ГІМ та ЦД є найбільш вагомою. Згідно з зазначеною гіпотезою тісна кореляція між атеросклерозом та ЦД полягає в тому, що дані захворювання мають спільне походження, тобто проростають з одного «ґрунту». Отже, атеросклероз є не лише наслідком ЦД, але й порушення вуглеводного обміну та серцево-судинні захворювання мають єдність патофізіології. Є дані, що підтверджують етіологічну роль дисфункції ендотелію, запалення, оксидативного стресу в патогенезі інсулінорезистентності та ЦД 2 типу. Атеросклероз розглядають як хронічне запальне захворювання, тому допускається, що запалення поруч з ендотеліальною дисфункцією, оксидативним стресом може бути одним з головних механізмів, який поєднує атеросклероз та ЦД і служить «загальним ґрунтом» для вищезазначених патологій [51, 52].

Саме з дисфункції ендотелію починається ініціація змін, що призводять до розвитку ангіопатій [53].

Багато років тому вважалося, що ендотелій є біомеханічним напівпроникним бар’єром [54] між кров'ю та стінкою судин, воротарем судинного здоров’я [55]. Ендотелій функціонує як фільтруючий механізм для відбору будь-якого небажаного переносу матеріалів з обох сторін (крові та навколишніх тканин) [56].

Ендотелій – це клітинний моношар, що вистилає стінку кровоносних судин та відіграє важливу роль у підтримці здоров'я та гомеостазу [54].

На сьогодні поглиблене розуміння біологічних функцій ендотелію призвело до його визнання тканиною, яка регулює судинний тонус, поведінку клітин, вроджений імунітет, клітинні взаємодії та клітинний метаболізм у

стінці судини. Функції ендотелію включають динамічне підтримання судинного тонусу, ангіогенез, гемостаз, забезпечення антиоксидантного, протизапального та антитромботичного захистів [54].

Ендотеліальна функція відображає інтегрований вплив усіх атерогенних та атеропротективних факторів, присутніх у людини, і тому розглядається як показник активності процесу захворювання та важливий фактор ризику хвороб серцево-судинної системи. Вона відіграє ключову роль на всіх стадіях атеросклерозу – від ініціації до атеротромботичного ускладнення [57].

Ендотеліальна дисфункція пов'язана з прогресуванням та виникненням атеросклеротичних ускладнень. Оцінка функції ендотелію надає важливу інформацію про індивідуальний ризик пацієнта, прогрес та вияв захворювання, а також стратегію терапії [10].

Дисфункція ендотелію судин проявляється порушенням ендотелійзалежної вазодилатації, підвищеним окислювальним стресом, хронічним запаленням, адгезією та гіперпроникністю лейкоцитів, старінням клітин ендотелію. Останні дослідження стосуються зміненого метаболізму ендотеліальних клітин та нових особливостей дисфункції ендотелію, що є ознакою серцево-судинних, зокрема атеросклерозу та АГ, метаболічних (ЦД) та нових інфекційних захворювань [54, 58].

Окислювальний стрес, запалення, ожиріння, інсулінорезистентність, гіперліпідемія є основними чинниками ендотеліальної дисфункції при серцево-судинних розладах. Слід зазначити, що аномалія ендотелію судин є критичною для атеросклерозу, гіпертонічної хвороби та ЦД [59].

Ендотеліальні клітини, присутні в судинній системі, відіграють важливу роль в функціонуванні кровоносних судин – центральну роль у патогенезі серцево-судинних захворювань. Розуміння складних молекулярних детермінант, що регулюють функцію та дисфункцію ендотелію, є важливим для розвитку нових клінічних проривів та вдосконалення знань [60].

Відомо, що ендотелій бере участь у підтриманні нормальної мікроциркуляції на периферії, забезпечуючи швидкість течії крові по

капілярам та попереджуючи можливість розвитку кровотечі у випадку травматизації судинної стінки за допомогою пептидів та біологічно активних амінів. Одним з ключових біологічно активних сполучень, що утворюються у клітинах ендотелію є NO, що бере участь у процесах вазодилятації судин, підтримуючи тонус судинної стінки за допомогою релаксації гладком`язових клітин кровоносного русла. Утворення NO виникає внаслідок конверсії амінокислоти L-аргініну в L-цитрулин, що контролюється ферментом NOS. Доведена участь індукованої NOS в синтезі інсуліну та в збільшенні швидкості апоптозу β-клітин підшлункової залози, що призводить до аутоімунної деструкції інсулінпродукуючих клітин і розвитку ЦД. Внаслідок дисфункції ендотелію знижується утворення NO, що полегшує функціонування механізмів пришвидшеного розвитку структурних змін у судинній стінці, що характерні для ангіопатій, зокрема атеросклерозу. Окисний стрес та активування процесів перекісного окислення ліпідів, особливо ХС ЛПНЩ, супроводжується блокуванням синтезу ендотеліального NO [35, 61].

Окрім того, механізмами, що беруть участь у дисфункції ендотелію, є знижений фібриноліз (збільшується утворення інгібітору активатору плазміногену), підвищена проліферація судин та зміна їх скоротливості (підвищується активність протеінкінази С), збільшений зріст гладком`язових клітин та їх фенотипічні зміни (підвищується рівень ангіотензину ІІ та факторів зросту ендотелію), глікозилювання білків та інших молекул (ДНК), що призводить до наступних імунних змін [35, 61, 62].

На сьогодні також доведена роль утворення великої кількості вільних радикалів у розвитку атеротромбозу та прогресування ураження судин. Внаслідок хронічної гіперглікемії, що веде до надлишкового неферментативного глікування білків з аутоокисленням при ЦД, має місце підвищений синтез вільних радикалів. Вищезазначене призводить до дисфункції ендотелію, модифікації ліпопротеідів, гіперв’язкості та гіперкоагуляції [35].

Вищезазначені механізми складають патогенетичні парадигми при наявності коморбідної патології у вигляді ГІМ та ЦД 2 типу.

Ендотеліальна дисфункція – це рання та важлива патогенетична ланка в розвитку атеросклерозу та ЦД [63].

Поліпшення функції ендотелію пов'язане зі зниженням ризику розвитку серцево-судинних захворювань навіть в умовах вторинної профілактики [57].

Таким чином, провідною патогенетичною ланкою, що поєднує розвиток атеросклерозу та ЦД 2 типу є ендотеліальна дисфункція [64], дослідження якої тривають на цей час.

Аналіз вищезазначеного вказує на актуальність питання вивчення впливу маркерів ендотеліальної дисфункції (EMAP-II та ADMA) на перебіг ГІМ у хворих із супутнім ЦД 2 типу після перенесеної коронарної події протягом 6-місячного терміну спостереження.

Упровадження в клінічну практику оцінки ендотеліальної функції сприятиме розробці більш адаптованої та персоналізованої медицини та поліпшуватиме результати лікування пацієнтів.

1.2 Роль ендотеліального моноцитактивуючого пептиду-II та асиметричного диметиларгініну в розвитку серцево-судинних захворювань

На сьогодні з високим ризиком серцево-судинних ускладнень асоціюються показники ендотеліальної дисфункції, яким належить ключова роль у патогенезі несприятливих серцево-судинних подій, що обумовлює актуальність вивчення взаємозв'язку маркерів дисфункції ендотелію в якості предикторів виникнення коронарних подій [65].

EMAP-II – це мультифункціональний пептид з прозапальною та ангіогенезною активністю, який активує цілу низку прозапальних цитокінів, а саме інтерлейкін-1β, інтерлейкін-8, фактор некрозу пухлини-α, таким чином, індукуючи запальні зміни в судинах [66].

EMAP-II сприяє прокоагулянтній активності на поверхні ендотеліальних клітин, збільшує експресію Е- та Р-селектинів та фактору

некрозу пухлини-α, направляє міграцію моноцитів та нейтрофілів, індукує апоптоз в ендотеліальних клітинах. Цей показник впливає на ендотеліальні клітини, має запальну дію та протипухлинні властивості. EMAP-II належить патогенетична роль у розвитку серцево-судинних захворювань, захворювань центральної нервової системи, захворювань легень під час ембріогенезу [67].

Продемонстровано, що вазодилатація під час EMAP-II-індукованого запалення пов'язана з системою NO. Це було доведено на моделі ізольованих легеневих артерій. При блокаді NO нітро-L-аргініном-метилефіром інгібітором NOS, EMAP-II-індукована вазодилятація знижувалась [68].

На сьогодні дослідники вказують, що вміст EMAP-II може бути одним з маркерів ендотеліальної дисфункції при серцево-судинних захворюваннях, ЦД та ожирінні [68].

EMAP-II відіграє важливу роль у процесі реваскуляризації тканин міокарда при ГІМ.

З`ясовано, що блокада EMAP-II моноклональними антитілами сприяє активації ангіогенезу та покращує серцеву функцію після ГІМ внаслідок зменшення фіброзу та формування рубця, збільшення щільності капілярів та кількості моноцитів у зоні інфаркту [68, 69].

EMAP-II відіграє патогенетичну роль у розвитку дисфункції ендотелію при атеросклерозі [70].

Нейтралізація EMAP-II індукує ангіогенез та має сприятливий вплив на функцію та структуру міокарда після ГІМ [68, 71].

Експериментально було доведено, що при серцево-судинних захворюваннях нейтралізація EMAP-II поліпшувала роботу насосної функції серця (ударний об'єм (УО) збільшувався на 18,2%, серцевий викид – на 22%), зменшувалася жорсткість артерій на 23,2%, покращувався процес розслаблення ЛШ через зменшення в 4,7 рази кінцевої діастолічної жорсткості міокарда [72].

Дослідниками Могильницькою Л.А. та Маньковським Б.М. був виявлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем EMAP-II та вмістом

ліпідів крові, глюкози, HbAc1 та індексом маси тіла (ІМТ). Було визначено, що при наявності ІХС в крові збільшується вміст прозапальних маркерів, одним з яких є EMAP-II. Вищезазначеними дослідниками було доведено, що у хворих на АГ з супутнім ЦД 2 типу цей показник дорівнював 4,86±2,3 нг/мл; у хворих на АГ з супутнім ожирінням – 2,92+/-1,42 нг/мл; у хворих на ізольовану АГ – 2,02+/-0,33 нг/мл; в контрольній групі – 1,08±0,53 нг/мл ($p<0,01$).

Вченими було виявлено підвищення рівня EMAP-II у сироватці крові та зменшення ендотелійзалежної дилатації при ЦД 1 типу. Таким чином, був знайдений значний прямий кореляційний зв'язок між EMAP-II та HbAc1, глюкозою крові, ЗХ, ХС ЛПНЩ, ТГ та зворотній кореляційний зв'язок між EMAP-II та ХС ЛПВЩ, ендотелійзалежною дилатацією. Виявлені зміни рівня EMAP-II у сироватці крові відображали ендотеліальну дисфункцію при ЦД 1 типу. Зазначено, що зміни показників вуглеводного та ліпідного обмінів впливають на функції ендотелію [73].

Окрім того, оцінка ризику на основі класичних факторів нещодавно була підтверджена ще одним новим маркером. 1992 року вченим Vallance в організмі людини був виявлений ендогенний інгібітор NOS – ADMA, що є аналогом L-аргініну, в якому метилові групи додані зі сторони залишка гуанідіну [74].

ADMA є конкурентним інгібітором NOS [75-83].

ADMA та симетричний диметиларгінін (SDMA) інгібують вироблення NOS з L-аргініну [84].

Fickling S. 1993 р. дослідив, що ADMA утворюється при протеолізі білків, що мають у собі метильований аргінін.

Olken N. et. 1993 р. та Antoniades C. 2009 р. довели, що ADMA може роз’єднувати синтазу NO, призводячи до утворення супероксиду.

Zoccali та іншими дослідниками 2006 р. було припущено, що збільшення концентрації ADMA з послідуючим зниженням NO є однією з ведучих причин розвитку АГ, прогресування атеросклерозу та імунних зрушень.

F. Palm 2007 р. довів, що ADMA метаболізується переважно всередині клітини за участю ферменту диметиларгінін-диметіламіно-гідролази (DDAH) з утворенням цитрулліна та ADMA, деяка кількість його виводиться нирками.

DDAH – це гідролітичний фермент, який відповідає за усунення ADMA, що відіграє певну роль у патогенезі серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань. Підтип DDAH2 експресується в органах, багатих індукованою NOS, включаючи серце, плаценту та ендотелій головного мозку під час ішемії, в стресовому стані або при нейротоксичності. Надмірна експресія гена DDAH2 може інгібувати індуковану ADMA периферичну циркулюючу дисфункцію ендотеліальних клітин, що є важливим в патогенезі серцево-судинних захворювань [85].

У подальшому був виявлений взаємозв'язок між підвищенням ADMA у хворих та розвитком чи прогресуванням атеросклерозу за наявності, інсулінорезистентності, ЦД, АГ, гіперхолестерінемії, [86], гіпертриглицеринемії, гіперногоцистинемії [87-98].

ADMA є фактором серцево-судинного ризику, що інгібує синтез NO з L-аргініну [99].

Згідно з попередніми дослідженнями ADMA є вагомим показником дисфункції ендотелію, підвищений рівень якого вважається попередньою умовою розвитку атеросклерозу. Кілька наукових праць виявили позитивну кореляцію між вищими рівнями ADMA та розвитком ІХС або прогресуванням наявного атеросклерозу. Згідно з дослідженням, в якому взяли участь 3000 пацієнтів, ADMA був незалежним фактором ризику серцево-судинної смертності у пацієнтів з ІХС. Було доведено роль ADMA у прогнозуванні серцево-судинних захворювань та підкреслено його значення в їх профілактиці [100].

Окрім впливу ADMA на порушення процесів вазодилятації у хворих із стабільними формами ІХС, встановлено, що даний маркер має прямий кореляційний зв'язок зі ступенем атеросклеротичного ураження коронарних артерій та жорсткістю судин [101].

Boger R. у рандомізованому двойному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні провів порівняння показників ендотеліальної функції (ADMA та L-аргініну) в сиворотці крові 49 пацієнтів з гіперхолестеринемією та групою людей з нормальним рівнем холестерину. У ході дослідження було з'ясовано, що в пацієнтів з гіперхолестеринемією були виявлені ознаки ендотеліальної дисфункції: підвищення рівня ADMA та співвідношення L-аргінін/ADMA. Рівень ADMA та показники потік-залежної дилятації були обернено пропорційними. Внутрішньовенне введення L-аргініну призводило до нормалізації співвідношення L-аргінін/ADMA та до покращення параметрів ендотеліальної функції.

Отже, ADMA є предвісником серцево-судинних подій. Дослідниками і зараз вивчається роль ADMA у виникненні летального наслідку при ряді захворювань [102, 103].

З 2013 р. Zoccali розпочав розглядати рівень ADMA у якості предиктора серцево-судинних явищ та летального наслідку.

На сьогодні кількість досліджень, у яких виявлено взаємозв`язок підвищеної концентрації циркулюючого ADMA із подіями смертності на тлі серцево-судинних захворювань, зростає. У роботах Schlesinger S., Sonntag S.R., Lieb W., Maas R. було проаналізовано 30 досліджень (n=30624) щодо взаємозв`язку ADMA зі смертністю внаслідок кардіальних причин та 34 дослідження (n=32428), у яких досліджували взаємозв`язок ADMA з летальністю від усіх причин. Вченими був виявлений прямий дуже сильний кореляціний зв'язок між концентрацією ADMA в крові та смертністю хворих [104].

У проспективному дослідженні Annalena K., Christoph B., Katharina N., Katharina B., Alessia V., Raoul S., Kai T., Philipp S., Luca B., Peter N., Hans P., Stephan M., Sabina H. було з'ясовано співвідношення аргініну та аргініну/ADMA, що прогнозувало 90-денну смертність у пацієнтів із позагоспітальною зупинкою серця. У пацієнтів з шоком активувався шлях L-аргініну NO, що спричиняв підвищення рівня NO, ADMA та SDMA. У ході

дослідження було обстежено 263 пацієнти, 130 з яких (49,4%) померли протягом 90 днів після позагоспітальної зупинки серця. Кінцевою точкою цього дослідження була 90-денна смертність. У померлих пацієнтів був виявлений значно вищий рівень ADMA та нижчий рівень аргініну зі співвідношенням аргініну/ADMA в порівнянні з пацієнтами, які вижили, при однофакторному регресійному аналізі. Рівні аргініну та співвідношення аргініну/ADMA суттєво корелювали зі 90-денною смертністю. Ці асоціації залишались важливими в декількох багатовимірних моделях. Співвідношення аргініну /ADMA мало найвище прогностичне значення при площі під кривою (AUC) 0,67 для 90-денної смертності ($p<0,001$) [105-112].

У дослідженні Miyazaki була продемонстрована статистично значуща кореляція між рівнями ADMA та комплексом інтима-медіа, що є важливим маркером для визначення серцево-судинного ризику за допомогою покрокового регресійного аналізу.

Furuki K. при обстеженні 712 осіб були виявлені схожі результати. Після цього дослідником було продемонстровано, що збільшення товщини комплексу інтима-медіа за 6-річний термін спостереження корелювало з рівнем ADMA в сиворотці крові.

У дослідженні PREVENCION, де було обстежено 922 пацієнта, рівень співвідношення L-аргінін/ADMA також корелював з товщиною інтима-медіа.

Актуальним є вивчення ролі ADMA у прогнозуванні смертності після успішної серцево-легеневої реанімації. Beata C., Zsolt M., Janos R. та інші дослідники оцінили зміни молекул L-аргінінового шляху в ранньому післяреанімаційному періоді. Зразки крові відбиралися на 6, 24 та 72 години після зупинки серця для вимірювання концентрацій ADMA, SDMA та L-аргініну в плазмі крові. Серед 54 зареєстрованих пацієнтів (середній вік - 67 (61-78) років, 48% чоловіків та 52% жінок) початкові рівні ADMA були значно підвищені у тих, хто мав зупинку серця протягом перших 72 годин з моменту госпіталізації у порівнянні з тими, хто вижив (0,88 (0,64-0,97) мкмоль /л проти 0,55 (0,45-0,69) мкмоль/л відповідно, $p=0,001$). На основі аналізу

характеристик (AUC=0,723; p=0,005) початкового ADMA для поганого неврологічного результату було визначено порогове значення даного показника >0,65 мкмоль/л (чутливість=66,7%; специфічність=81,5%), тоді як для 72 - годинної смертності (AUC=0,789; p=0,001) порогове значення було >0,81 мкмоль/л (чутливість=71,0%; специфічність=87,5%). Було виявлено, що високий початковий рівень ADMA був незалежним предиктором смертності протягом перших 72 годин ГІМ. Збільшення його прогнозувало смертність протягом 72 годин після проведення серцево-легеневої реанімації та поганий неврологічний результат [106, 113-117].

Нещодавні результати показали, що рівень ADMA пов'язаний з прогнозом розвитку ГІМ. У дослідженні Chalioti V., Giannakoulis V.G., Papoutsi T., Megalou A., Kritikos K., Konstantopoulos P., Roussou P., Toutouzas K., Perrea D.N. було обстежено 66 хворих на ГІМ, яким на 1-ий та 3-ій дні госпіталізації було виміряно рівень ADMA та SDMA. Згідно з результатами дослідження був виявлений взаємозв`язок цих показників зі способом життя, соціодемографічними та соматометричними характеристиками. Концентрація ADMA на 1-ий день госпіталізації позитивно корелювала з щоденними годинами сну (r=0,497, p<0,001) та частотою прийому їжі (r=0,285, p= 0,02), негативно – з зареєстрованим фізичним станом (r=-0,304, p=0,013). Вказівка в анамнезі на АГ вказувала на вищу концентрацію ADMA на 1-ий день госпіталізації в порівнянні з особами без підвищення АТ (1,818 мкмоль/л та 1,568 мкмоль/л відповідно, p=0,042). Показники вищезазначених біомаркерів були зменшені під час вимірювань на 3-ій день госпіталізації (p<0,001). Мінімальний ІМТ відповідав мінімальному рівню ADMA [102, 118-130].

Результати дослідження He H., Li X., Wang H., Zhang W., Jiang H., Wang S., Yuan L., Liu Y., Liu X. продемонстрували, що ADMA у плазмі крові щурів досягнув піку в 1-ий та 2-ий дні після розвитку ГІМ. Активність DDAH у серці була надзвичайно пригнічена протягом перших 2 днів ГІМ [131].

Таким чином, EMAP-II та ADMA сьогодні розглядаються в якості прозапальних маркерів ендотеліальної дисфункції, що мають несприятливий вплив на серцево-судинну систему, етіопатогенез яких ще недостатньо вивчений.

1.3 Терапевтичні стратегії щодо лікування хворих на гострий інфаркт міокарда в умовах коморбідності

На сьогодні в Україні лікування ГІМ проводиться згідно з наказами Міністерства охорони здоров'я України №1957 від 15.09.2021 року [132] та №455 від 02.07.2014 року [133] з використанням ПКВ та тромболітичної терапії за наявності показань при відсутності протипоказань, що істотно покращує прогноз для хворих. Однак в ряді випадків прогноз залишається несприятливим, що обумовлено, в значній мірі, наявністю коморбідної патології. Питання щодо ефективного лікування ГІМ та його ускладнень у хворих з супутнім ЦД 2 типу пов`язане з особливостями патогенезу цієї коморбідної патології, взаємозв`язком порушень вуглеводного та ліпідного обмінів, ендотеліальною функцією, імунологічними зрушеннями [23, 134].

Метою лікування хворих на ЦД 2 типу є попередження серцево-судинних наслідків, що є настільки ж важливим, як і вирішення питання щодо гіперглікемії [135-140].

У пацієнтів, які мають порушення вуглеводного обміну у вигляді ЦД 2 типу, патогенез гострої коронарної події є особливо багатогранним, що погіршує клінічний перебіг коморбідної патології та потребує пошуку новітніх способів корекції зрушень, що суттєво погіршують перебіг основного захворювання і можуть сприяти виникненню аритмій та СН, що представляють собою загрозу для життя [134].

На сьогодні успіхи в лікуванні ГІМ, в значній мірі, пов`язані з визначенням провідної ролі гіперглікемії в розвитку окислювального стресу та розумінням послідовності процесів вільнорадикального окислення. Окрім того доведено, що включення в комплексну терапію ГІМ та ЦД 2 типу

препаратів для зменшення окислювального стресу та інсулінорезистентності покращує показники ліпідного профілю, реологічні властивості крові, зменшує гіпоксію та апоптоз клітин міокарда та підшлункової залози [35, 141].

Терапевтичні стратегії, направлені на зменшення ендотеліальної дисфункції та хронічного запалення, дають змогу попереджати та лікувати і атеросклероз, і ЦД. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та статини, сприяючи зменшенню ендотеліальної дисфункції та хронічного запалення, мають не тільки антиатеросклеротичну дію, а й знижують ризик розвитку ЦД. Головним направленням медикаментозної терапії щодо уникнення коронарних ускладнень при порушенні вуглеводного обміну є корекція факторів ризику (гіперглікемії, інсулінорезистентності, АГ, дисліпідемії) [44].

Наявність ЦД подвоює рівень смертності при ГІМ як під час гострої фази, так і при тривалому спостереженні, незважаючи на те, що сучасне лікування коронарної події значно покращило виживання як пацієнтів із порушенням вуглеводного обміну, так і без нього. Вищий ризик смертності хворих із супутнім ЦД чітко вказує на особливу потребу в кращих варіантах лікування цих пацієнтів і передбачає, що інтенсивне медичне лікування, тривале спостереження та жорсткий контроль за іншими факторами ризику повинні ретельно проводитись і підтримуватись у них якомога довше [36,142-146].

Основна мета лікування ГІМ – відновлення прохідності інфаркт-залежної коронарної артерії [147].

Інтервенційна кардіологія є могутнім інструментом медичної допомоги хворим з ІХС [148] та згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів ПКВ є кращою та найпоширенішою стратегією реперфузії [149-155].

На сьогодні ПКВ коронарних судин є найбільш ефективним методом лікування ГІМ, що збільшує виживаність за рахунок відновлення прохідності артерії, яка забезпечує кров`ю зону інфаркту [35, 156, 157].

1977 року ПКВ вперше успішно виконав Grüntzig A. [148].

Первинне ПКВ – термінове черезшкірне введення катетера хворому на ГІМ з елевацією сегмента ST без попередньої фібринолітичної терапії, що є переважною стратегією реперфузії, за умови, що дане втручання буде здійснено оперативно (в часових межах, встановлених в обов'язкових до виконання рекомендаціях) досвідченою бригадою, незважаючи на те, чи був пацієнт доставлений до лікарні, яка має умови для проведення ПКВ [158, 159].

Проведення ПКВ з метою відновлення інфаркт-залежної коронарної артерії показано пацієнтам, госпіталізованим у перші 24 години від початку симптомів ГІМ, з ознаками гострої ішемії міокарда [133].

Ургентними показаннями для проведення КВГ хворим з ГКС є елевація сегмента ST на 1 та більше мм у двох суміжних стандарних відведеннях чи на 2 та більше мм у двох суміжних грудних відведеннях ЕКГ в перші 24 години від моменту розвитку больового синдрому; блокада лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ), що гостро виникла; істинний КШ з підйомом сегмента ST при першій можливості від моменту захворювання та бажано протягом 1 години від розвитку шоку. Невідкладними показаннями для проведення КВГ хворим з ГКС є рецидивуючий больовий синдром у хворих на ГІМ в перші 24 години захворювання незалежно від глибини та локалізації ураження; розвиток постінфарктної стенокардії у строки більше 72 годин від початку ГІМ [133].

Первинне ПКВ повинне проводитися якомога раніше. Час від першого контакту з медичним персоналом до початку проведення первинного ПКВ не повинен перевищувати 90-120 хвилин (при великому передньому інфаркті за наявності високого ризику в пацієнта, який звернувся за медичною допомогою протягом 2 годин після появи симптомів, цей час повинен бути $\leq$ 60 хвилин) [133].

Згідно з показниками європейського реєстру ГКС, отриманими Hirsch A., Windhausen F., Tijssen J.G, ПКВ призвело до достовірного зниження 7-денної летальності на 37%, смертності за перший місяць на 22% у порівнянні з тромболітичною терапією.

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів зазначено, що ПКВ показано при збереженні стенокардії будь-якого класу на тлі оптимальної медикаментозної терапії, як метод винятково симптоматичного лікування (клас ІА) [149].

Досвід використання ПКВ значно зменшив несприятливі наслідки та ускладнення стентування коронарних судин, що нерідко потребують подальшого ургентного аортокоронарного шунтування (АКШ). У деяких випадках у пацієнтів виникає рестеноз коронарних судин та тромбоз стентів, що, як правило, призводить до тяжкого рецидиву стенокардії. Найчастіше вищезазначене зустрічається у групи пацієнтів, які мають супутнє порушення вуглеводного обміну – ЦД. У цих хворих зберігається висока частота проведення необхідних хірургічних втручань у віддалені терміни після стентування коронарних артерій. На жаль, АКШ асоціюється з суттєвою госпітальною захворюваністю та смертністю. Частота виникнення повторного ГІМ після вищезазначеного втручання складає від 8,9% до 51%, смертності – від 3,8% до 14% [35, 160].

Нині ПКВ використовується як первинний підхід при лікуванні гострого ураження коронарних судин, на відміну від АКШ, яке залишається основною терапевтичною стратегією у пацієнтів з тяжкими багатосудинними ураженнями і стенозом стовбура лівої коронарної артерії. Слід зазначити, що результати ПКВ в порівнянні з АКШ у хворих із супутнім ЦД гірші, особливо при множинних ураженнях коронарних судин. Основне питання хворих після ендоваскулярного коронарного лікування при ГІМ з супутнім ЦД полягає у визначенні необхідності наступного АКШ при організації оптимальних умов для його проведення [35].

Згідно зі статистикою, в США в 2010 році було проведено 492000 ПКВ, 51% з яких було виконано пацієнтам старше 65 років [148, 161].

В Україні, згідно з реєстром перкутанних втручань, у 2014 році виконано 9257 ПКВ, 3618 з них - з приводу ГІМ з елевацією сегмента ST [148, 162].

Хворі з порушеннями вуглеводного обміну мають схильність до феномену no-reflow (відсутність адекватної міокардіальної реперфузії після відновлення оптимального кровотоку в інфаркт-залежній судині внаслідок мікроваскулярної обструкції) [35, 163].

Патогенетичні фактори у вигляді про- та антиоксидантного захисту, стану гемостазу та реології крові, особливо в умовах хронічного глікоювання, відзначають вірогідність розвитку ускладнень при проведенні реваскуляризації міокарда у хворих на ЦД 2 типу. Таким чином, для сучасної кардіології та ендокринології є актуальною розробка методів діагностики оксидативного стресу, системи гемостазу та реологічних властивостей крові [35].

Вважається, що у 5% - 10% хворих на ГІМ відсутні обструктивні ураження коронарних артерій. В інших випадках має місце обструкція коронарних судин [164-166].

Термінова реваскуляризація, за деякими спостереженями вчених, є єдиним втручанням, яке, як було доведено, покращує прогноз при ГІМ, ускладненому КШ [167-172].

Реперфузійна терапія поліпщує перебіг ГІМ, віддалений післяінфарктний період і тому є пріоритетним напрямком лікування хворих на цю патологію [147].

При наявності належних технічних умов тромботична оклюзія або критичне звуження інфаркт-залежної коронарної артерії має бути відновленим шляхом стентування, що має значні переваги над балонною ангіопластикою при проведенні первинного ПКВ [133].

У березні 1986 року J. Puel у Франції провів перше у світі стентування. Вчений зі Швейцарії U. Sigwart майже в цей же час повідомив про результати стентування 24-ох коронарних артерій у 19 пацієнтів [173].

1994 року в США була проведена операція зі стентування коронарних артерій [174].

Згодом у 41% випадків був доведений ризик виникнення рестенозів на стентованих судинах, що мало несприятливі прогностичні наслідки [173].

2003 року вчені вийшли на новий рівень стентування – застосування особливих стентів з лікувальним покриттям [174].

На сьогодні для зменшення ризику виникнення раннього тромбозу та рестенозу стента при проведенні реперфузійної терапії широко використовуються вищевказані стенти, що виготовляються з сучасних полімерних матеріалів [174-177].

Вивільнення лікарського препарату зі стенів з покриттям відбувається протягом тривалого часу, що продемонструвало значно кращі результати лікування та зменшення ризику виникнення ускладнень у порівнянні з голометалевими стентами [178].

Вивільнення лікарських препаратів сприяє зменшенню ризику тромбоутворення та розростанню неоінтими. Постановка стентів завжди повинна супроводжуватися подвійною антитромбоцитарною терапією – прийомом препарату ацетилсаліцилової кислоти в поєднанні з блокатором рецепторів аденозинтрифосфату для комплексного зменшення тромбоутворення.

На жаль, своєчасне ПКВ не може бути виконано всім хворим на ГІМ з підйомом сегмента ST [179].

Пацієнтів із ГІМ з елевацією сегмента ST, які перебувають у лікарнях, що не мають можливості проведення ПКВ, часто потрібно переводити в інший лікувальний заклад для проведення цього методу лікування. Це збільшує час до реваскуляризації, призводячи до підвищеного ризику внутрішньолікарняної смертності [180].

За умови відсутності проведення ПКВ використовується тромболітична терапія. Системний тромболізис на 7-16% знижує вирогідність розвитку летального випадку [147, 181].

1984 року дослідницька група з питань тромболізу при інфаркті міокарда (TIMI) Національного інституту серця, легенів та крові США вирішила

вивчити ефективність та безпеку лікування ГІМ за допомогою нової терапії – коронарного тромболізу [182-184].

Початковою метою дослідження було порівняння ефектів нового, на той час, тромболітичного агента – рекомбінантного тканинного активатора плазміногену зі стрептокіназою [185].

Після завершення трьох клінічних випробувань тромболітичної терапії, підтриманої США, вона стала вивчатися серед широкого кола пацієнтів, включаючи пацієнтів зі стабільними формами ІХС, дисліпідемією, АГ, миготливою аритмією, СН, ураженнями цереброваскулярних та периферийних судин, ожирінням та ЦД [182, 184].

З того часу вищезазначена дослідницька група щодо питань тромболізису при ГІМ залишається актуальною і пройшла 50 багатоцентрових клінічних випробувань. Зараз дослідницька група співпрацює з більш ніж 1000 окремими сайтами в 45 країнах світу на 5 континентах. Окрім тромболітичних засобів, вчені вивчали антитромботичні, антитромбоцитарні, антиішемічні, гіполіпідемічні та протизапальні препарати. Вченими було створено надійні програми з біомаркерів та фармакогенетики, розроблено оцінки ризику, які широко використовуються. На цей час TIMI проводить 7 великих досліджень у всьому світі щодо нових засобів, призначених для зниження захворюваності та смертності від різних серцево-судинних розладів [185].

Фібринолітичні засоби забезпечують важливу альтернативну терапевтичну стратегію хворим на ГІМ з елевацією ST. Слід завжди розглядати питання фібринолітичної терапії, коли своєчасне проведення первинної ПКВ не може бути проведено належним чином [186].

Згідно з чинним наказом Міністерства охорони здоров'я України, показаннями для проведення тромболітичної терапії є тривалий (більше 20 хвилин) ангінозний напад в перші 12 годин від його розвитку; підйом сегмента ST на 0,1 мВ і більше в двох суміжних стандартних відведеннях та/або 0,2 мВ в двох суміжних прекардіальних відведеннях на ЕКГ; повна БЛНПГ, що вперше виникла за умови наявності больового синдрому [133].

З недавнім акцентом на загальний ішемічний час, а не час від дверей до балона, як головний визначальний фактор прогнозу пацієнтів на ГІМ з елевацією сегмента ST, привернула увагу новітня методика – фармакоінвазивна терапія, що представляє собою введення тромболітичних препаратів з подальшим негайним проведенням ПКВ за наявності показань [180, 187-189].

Фармакоінвазивна стратегія була запропонована як цінна альтернатива хворим на ГІМ з елевацією сегмента ST, що поєднує в собі проведення тромболітичної терапії з наступним ПКВ [179].

Показаннями для проведення ПКВ після тромболітичної терапії є: анатомічно значущі стенози інфаркт-залежної артерії за наявності КШ або гострої декомпенсованої СН, середнього або високого ризику ішемії під час проведення неінвазивної проби з навантаженням після виписки, спонтанної або провокованої ішемії міокарда, що виникає при мінімальному фізичному навантаженні впродовж госпітального періоду; неефективна реперфузія або реоклюзія після тромболітичної терапії; значимі стенози у відкритій інфаркт-залежній артерії в стабільних пацієнтів з ГІМ за наявності елевації сегмента ST після тромболітичної терапії. ПКВ повинно бути проведено якомога раніше після тромболітичної терапії, бажано в перші 24 години, але не в перші 2-3 години після неінвазивної реперфузії.

В асимптоматичних гемодинамічно та електрично-стабільних пацієнтів з 1 або 2 судинним ураженням артерії відкладене ПКВ оклюзованої інфаркт-залежної артерії (більше ніж через 24 години після тромболітичної терапії) без ознак ішемії після ГІМ з елевацією сегмента ST не проводиться [133].

Українським реєстром STIMUL була проведена оцінка ефективності різних методів лікування ГІМ з елевацією сегмента ST, включаючи дворічну смертність та розвиток повторних нефатальних ГІМ у хворих після перенесеного трансмурального ГІМ. У цей реєстр було занесено 1103 хворих, 997 з яких мали ГІМ з зубцем Q [147,190, 191].

Згідно з українським реєстром STIMUL дворічна смертність при виконанні ПКВ становила 9,33%; при виконанні тромболізису – 12,09% ($p<0,01$). Повторний ГІМ після реперфузії був зафіксований у 12,96% та у 27,65% пацієнтів, яким не відновлювали прохідність інфарктзалежної артерії ($p<0,01$) [147].

Згідно з результатами метааналізу S.G.Ellis смертність протягом першого року після ПКВ становила 8%, у разі неможливості реперфузійної терапії – 13%. Ускладнення ГІМ фіксували у 4,3% хворих після реперфузії та у 11,3 % – після консервативного лікування ($p <0,01$) [147].

Поряд з реперфузійними методиками, що поліпшують подальший перебіг післяінфарктного періоду, є застосування подвійної антиагрегатної терапії, гіполіпідемічних препаратів, інгібіторів АПФ та β-блокаторів [147].

Сумісно з антитромбоцитарною терапією слід пам’ятати про антикоагулянти, що життєво необхідні для поліпшення результатів лікування хворим на ГІМ з елевацією сегмента ST [148].

Внутрішньовенна антикоагулянтна терапія є стандартом лікування при лікуванні ГІМ з елевацією ST [149].

На сьогодні доступні чотири варіанти вищезазначеної групи препаратів: нефракціонований гепарин, еноксапарин, фондапаринукс та бівалірудин [149].

Таким чином, варіантом вибору лікування ГІМ з елевацією сегмента ST в умовах коморбідності при відсутності протипоказань є реперфузійна терапія, найпоширенішим варіантом якої є безпосередньо ПКВ.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об’єкт дослідження

У дослідженні взяли участь 120 хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (60 чоловік (50%) та 60 жінок (50%)), які знаходилися на стаціонарному лікуванні в комунальному некомерційному підприємстві «Міська клінічна лікарня №27» Харківської міської ради у кардіологічному відділенні для хворих на гострий інфаркт міокарда та в Харківській клінічній лікарні на залізничному транспорті №1 філії «Центр охорони здоров’я» Акціонерного товариства «Українська залізниця» в 1-ому кардіологічному відділенні.

Усіх хворих було розподілено на 2 групи: 1 групу склали хворі на ГІМ з елевацією сегмента ST з супутнім ЦД 2 типу (n=70), 2 групу – хворі на ГІМ з елевацією сегмента ST без ЦД 2 типу (n=50). Гендерний склад груп: до 1-ої групи увійшло 23 чоловіки (32,86%) та 47 жінок (67,14%); до 2-ої – 37 чоловіків (74%) та 13 жінок (26%). Середній вік обстежуваних – 66,35±0,91 років, $p<0,05$.Середній вік хворих 1-ої групі склав 62,77±9 років, 2-ої – 64,36±10,95 років. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, серед яких - 7 жінок та 13 чоловіків.

У залежності від вищезазначеної тактики лікування хворі на ГІМ з елевацією сегмента ST були розподілені на 4 групи: 1 група – хворі на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу, яким була проведена КВГ зі стентуванням коронарних артерій; 2 група – хворі на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу, яким не виконувалася КВГ зі стентуванням коронарних артерій; 3 група – хворі на ГІМ без супутнього ЦД 2 типу, яким була проведена КВГ зі стентуванням коронарних артерій; 4 група – хворі на ГІМ без супутнього ЦД 2 типу, яким не виконувалася КВГ зі стентуванням коронарних артерій. Тромболітична терапія проводилася 2-ом пацієнтам, які мали в анамнезі ЦД 2 типу, та 2-ом пацієнтам, які мали ізольований ГІМ.

Розподіл хворих на підгрупи в залежності від методу лікування наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих на підгрупи в залежності від методу лікування

1 група (ГІМ+ЦД 2 типу) (n=70)		2 група (ГІМ) (n=50)	
1 підгрупа (КВГ+, n=20)	2 підгрупа (КВГ-, n=50)	3 підгрупа (КВГ+, n=29)	4 підгрупа (КВГ-, n=21)

Діагнози ГІМ та ЦД 2 типу встановлювали згідно з актуальними наказами Міністерства охорони здоров'я України та світу.

Діагноз ГІМ було встановлено згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України №455 від 02.07.2014 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST» та Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2017) [133, 192].

Діагноз ГІМ було встановлено на підставі наявності мінімум 2 з наступних критеріїв:

- затяжний ангінозний напад в стані спокою (більше 20 хвилин);
- наявність типових змін ЕКГ (в суперечливих випадках – наявність змін-еквівалентів типових);
- наявність біохімічних маркерів некрозу міокарда (тропонін I).

Додаткову інформацію при встановленні діагнозу має ехокардіографічне дослідження [133].

Діагноз ЦД 2 типу було встановлено згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я №1118 від 21.12.2012 року «Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим із цукровим діабетом 2-го типу» [193] та критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO) від 2006/2011 років та Американської асоціації діабету (ADA) від 2019 року.

Згідно з критеріями WHO від 2006/2011 років та ADA від 2019 року в ході дослідження хворим був встановлений діагноз ЦД 2 типу (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Діагностичні критерії встановлення діагнозу цукрового діабету 2 типу та інших гіперглікемій

Діагноз/показник	WHO 2006/2011	ADA 2019
Діабет		
	Може бути використано	Рекомендовано
Глікозильований гемоглобін (HbA1c)	≥6,5% (48 ммоль/л)	≥6,5% (48 ммоль/л)
Рекомендовано		
Глікемія натщесерце (FPG)	≥7,0 ммоль/л (≥126 мг/дл)	≥7,0 ммоль/л (≥126 мг/дл)
Глікемія через 2 години після вуглеводного навантаження (2hPG)	≥11,1 ммоль/л (≥200 мг/дл)	≥11,1 ммоль/л (≥200 мг/дл)
Глікемія при раптовому вимірюванні	Присутність симптомів в поєднанні з глікемією≥11,1 ммоль/л (≥200 мг/дл)	Присутність симптомів в поєднанні з глікемією≥11,1 ммоль/л (≥200 мг/дл)
Порушена толерантність до глюкози		
Глікемія натщесерце (FPG)	<7,0 ммоль/л (<126 мг/дл)	<7,0 ммоль/л (<126 мг/дл)
Глікемія через 2 години після вуглеводного навантаження (2hPG)	≥7,8-<11,1 ммоль/л (≥140 -200 мг/дл)	≥7,8-<11,1 ммоль/л (≥140 -199 мг/дл)
Порушена глікемія натщесерце		
Глікемія натщесерце (FPG)	6,1-6,9 ммоль/л (110-126 мг/дл)	5,6-6,9 ммоль/л (100-125 мг/дл)
Глікемія через 2 години після вуглеводного навантаження (2hPG)	<7,8 ммоль/л (<140 мг/дл)	<7,8 ммоль/л (<140 мг/дл)

Згідно з рекомендаціями WHO та ADA хворі 1-ої групи були розділені за ступенями важкості ЦД на 3 форми: легку, середньоважку, важку. Легка форма корегувалася дієтою, середньоважка – пероральними цукорознижуючими препаратами, важка – інсулінотерапією. В період загострення серцево-судинних захворювань, а саме при ГІМ, хворі переводилися на інсулінотерапію в базис-болюсному режимі.

Хворі, які входили до складу 1-ої групи були розподілені на 3 підгрупи за ступенем важкості ЦД 2 типу: 5 пацієнтів мали легку форму ЦД 2 типу, 30 – середньоважку, 35 – важку.

Критеріями включення до дослідження були встановлений діагноз ГІМ з елевацією сегмента ST, супутні патологія у вигляді ЦД 2 типу, вік хворих>18 років, підписана інформована згода пацієнта на проведення дослідження згідно з Гельсинською декларацією прав людини (1964), можливості пацієнта (фізичні, психічні, територіальні) для відповідного лікування та подальшого спостереження.

Критеріями виключення з дослідження були гострі та хронічні запальні процеси, важка супутня патологія (онкологічні захворювання, дифузні захворювання сполучної тканини, захворювання щитоподібної залози, анемія, хронічне обструктивне захворювання легень (Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) – C/D), бронхіальна астма, цироз печінки, хронічне захворювання нирок при швидкості клібочкової фільтрації <30 мл/хв*м^2, наявність симптоматичних гіпертензій, важкі психічні захворювання, кровотеча), оперативні втручання протягом двох місяців до дослідження, неможливість підписати інформовану згоду.

Клінічна характеристика хворих щодо кількісних показників продемонстрована в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Клінічна характеристика хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу та без нього (кількісні показники)

№ з/п	Показник	1 група (ГІМ+ЦД 2 типу) (n=70)	2 група (ГІМ) (n=50)	U	P
1.	Вік	67,77±9	64,36±10,95	1412	0,07
3.	ІМТ	31±6,08	27,08±4,62	1007,5	0,00008
4.	САТ, мм рт.ст.	135,36±38,1	134,16±35,19	1691,5	0,76
5.	ДАТ, мм.рт.ст.	80,57±17,68	79,6±18,73	1678,5	0,7
6.	Кількість балів за шкалою GRACE	153,24±43,97	136,5±36,84	1026,5	0,04

Примітка. n – кількість обстежених осіб, ІМТ – індекс маси тіла, САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, ЧСС – частота серцевих скорочень, Grace - Global registry of acute coronary events.

Клінічна характеристика хворих щодо якісних показників відображена в таблиці 2.4.

У всіх хворих, залучених у дослідження, було діагностовано ГІМ з елевацією сегмента ST.

Щодо поширеності ГІМ, привертає увагу той факт, що Q-позитивний ГІМ мав місце у 21 особи (30%) 1-ої групи та у 16 (32%) – 2-ої, Q-негативний ГІМ був діагностований у 49 осіб (70%) та у 34 (68%) пацієнтів відповідно.

Стосовно локалізації інфаркту міокарда було виділено наступні варіанти: передня, задня, бокова, передньо-бокова, задньо-бокова, перетинково-верхівкова. У 34 хворих (48,57%) 1-ої групи було виявлено ГІМ передньої локалізації, у 18 хворих (25,71%) – задньої, у 3 хворих (4,29%) бокової локалізації, у 2 хворих (2,86%) –передньо-бокової локалізації, у 2 хворих (2,86%) – задньо-бокової локалізації, у 11 хворих (15,71%) – перетинково-верхівкової локалізації; в 2-ій групі: 27 (54%), 16 (32%), 1(2%), 1(2%), 3(6%), 2(4%) відповідно.

Таблиця 2.4

Клінічна характеристика хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу та без нього на першу добу ГІМ (якісні показники)

№ з/п	Показник	1 група (ГІМ+ЦД 2 типу) (n=70)	2 група (ГІМ) (n=50)
1.	ГІМ	70 (100%)	50 (100%)
Поширеність ГІМ			
2.	Інфаркт міокарда з зубцем Q	21 (30%)	16 (32%)
3.	Інфаркт міокарда без зубця Q	49 (70%)	34 (68%)
Локалізація ГІМ			
4.	Передня локалізація інфаркту міокарда	34 (48,57%)	27 (54%)
5.	Задня локалізація інфаркту міокарда	18 (25,71%)	16 (32%)
6.	Інфаркт міокарда бокової стінки	3 (4,29%)	1 (2%)
7.	Передньо-боковий	2 (2,86%)	1 (2%)
8.	Задньо-боковий	2 (2,86%)	3 (6%)
9.	Перетинково-верхівковий	11 (15,71%)	2 (4%)
Ускладнений перебіг ГІМ у вигляді порушень ритму та провідності			
10.	Синусова тахікардія	11 (15,41%)	3 (6%)
11.	Синусова брадикардія	-	3 (6%)
12.	Суправентрикулярна тахікардія	1 (1,43%)	-
13.	Екстрасистолічна аритмія	9 (12,86%)	9 (18%)
14.	Фібриляція шлуночків	1 (1,43%)	2 (4%)
15.	AV-блокада I ст.	1 (1,43%)	
16.	AV-блокада II ст.	1 (1,43%)	1 (2%)
17.	AV-блокада III ст.	1 (1,43%)	1 (2%)
18.	БЛНПГ	8 (11,43%)	5 (10%)
19.	БПНПГ	6 (8,57%)	4 (8%)
20.	Неповна БПНПГ	-	1 (2%)
21.	Двопучкова блокада	1 (1,43%)	-
Клас тяжкості ГІМ за шкалою Killip			
22.	I клас	29 (41,43%)	35 (70%)
23.	II клас	11 (15,71%)	7 (14%)
24.	III клас	20 (28,57%)	3 (6%)
25.	IV клас	10 (14,29%)	5 (10%)
Фактори ризику			
26.	Паління	4 (5,71%)	13 (26%)
27.	Артеріальна гіпертензія	66 (94,29%)	44 (88%)
28.	Гіперліпідемія	67 (95,71%)	45 (90%)

Примітка: n – кількість обстежених осіб, ГІМ – інфаркт міокарда, AV-блокада – атріовентрикулярна блокада, БЛНПГ– блокада лівої ніжки пучка Гіса, БПНПГ – блокада правої ніжки пучка Гіса.

У частини хворих, які входили до складу 1-ої та 2-ої груп відзначався ускладнений перебіг ГІМ у вигляді порушень ритму та провідності. Серед порушень ритму серця зустрічалися наступні: синусова тахікардія, синусова брадикардія, суправентрикулярна тахікардія, екстрасистолічна аритмія, ФШ. Серед порушень провідності серця зустрічалися наступні: AV-блокада I ст., AV-блокада II ст., AV-блокада III ст., БЛНПГ, БПНПГ, неповна БПНПГ, двопучкова блокада.

Порушення ритму та провідності серця зустрічалися переважно у пацієнтів, які входили до складу 1-ої групи.

Порушення ритму серця: синусова тахікардія зустрічалася в 11 пацієнтів (15,71%) 1-ої групи та 3 (6%) – 2-ої; синусова брадикардія була виявлена в 3 хворих (6%) 2-ої групи; суправентрикулярна тахікардія мала місце лише у одного пацієнта (1,43%) 1-ої групи; екстрасистолічна аритмія була виявлена в 9 пацієнтів (12,86%) 1-ої групи та 9 (18%) – 2-ої; ФШ була зафіксована в одного хворого (1,43%) 1-ої групи та 2 (4%) – 2-ої, що продемонстровано на рис.2.1.

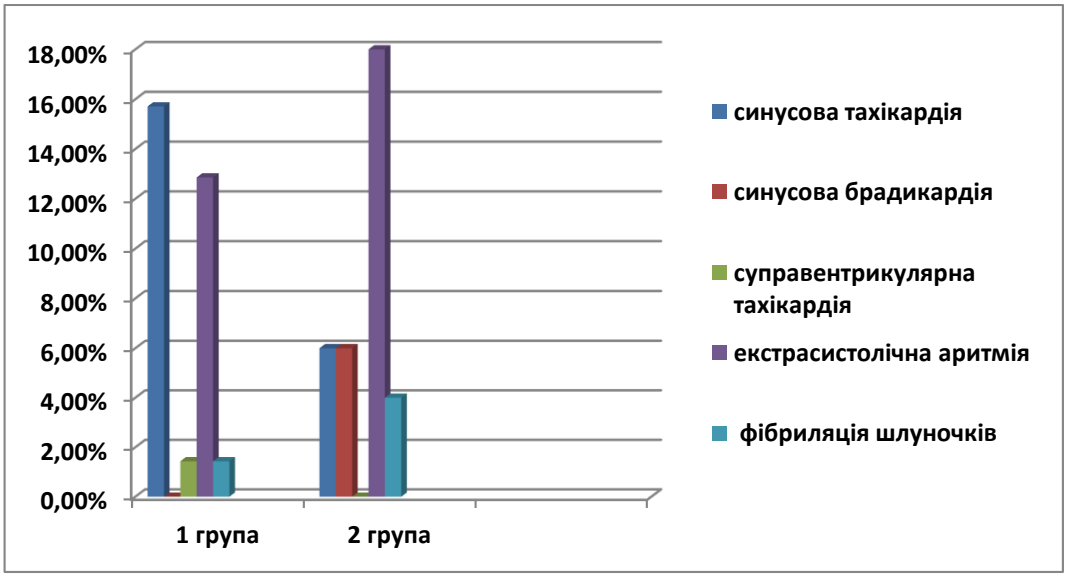

Рис. 2.1 Поширеність порушень ритму серця в обстежуваних групах

Порушення провідності серця: AV-блокада I ст. відзначалася тільки в одного хворого (1,43%) 1-ої групи; AV-блокади II ст. мала місце в одного

пацієнта (1,43%) 1-ої групи та одного (2%) – 2-ої; AV-блокади III ст. була зафіксована в однієї особи (1,43%) 1-ої групи та однієї (2%) – 2-ої; БЛНПГ була виявлена у 8 представників (11,43%) 1-ої групи та 5 (10%) – 2-ої; БПНПГ була виявлена у 6 хворих (8,57%) 1-ої групи та 4 (8%) – 2-ої; неповна БПНПГ мала місце в одного хворого (2%) 2-ої групи; двопучкова блокада у вигляді БПНПГ та блокади передньої ЛНПГ була виявлена в одного пацієнта (1,43%) 1-ої групи, що продемонстровано на рис.2.2.

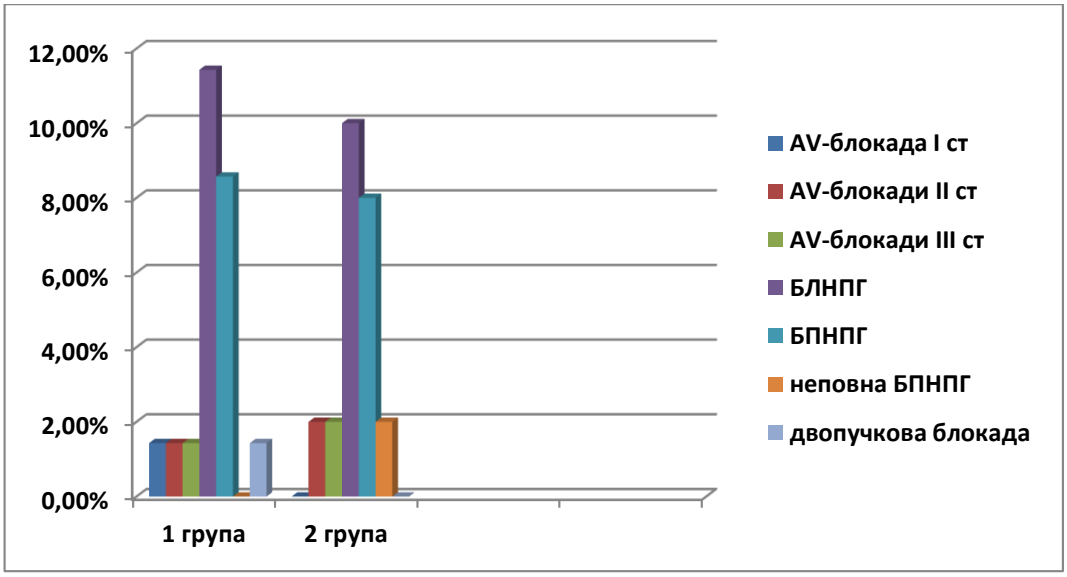

Рис. 2.2 Поширеність порушень провідності серця в обстежуваних групах

Примітка: БЛНПГ – блокада лівої ніжки пучка Гіса, БПНПГ – блокада правої ніжки пучка Гіса.

Усіх пацієнтів було розподілено на 4 групи в залежності від класу тяжкості ГІМ за шкалою Killip. I клас був виявлений у 29 осіб (41,43%) 1-ої групи та 35 (70%) – 2-ої; II клас – у 11 хворих (15,71%) 1-ої групи та в 7 (14%) – 2-ої. Привертає увагу той факт, що III та IV класи тяжкості у вигляді гострої ГЛШН та КШ зустрічалися частіше у хворих при поєднанні ГІМ з ЦД 2 типу. Так III клас тяжкості зустрічався у 20 хворих (28,57%) 1-ої групи та 3 (6%) –2-ої; IV клас – у 10 (14,29%) та 5 (10%) хворих відповідно, що продемонстровано на рис.2.3.

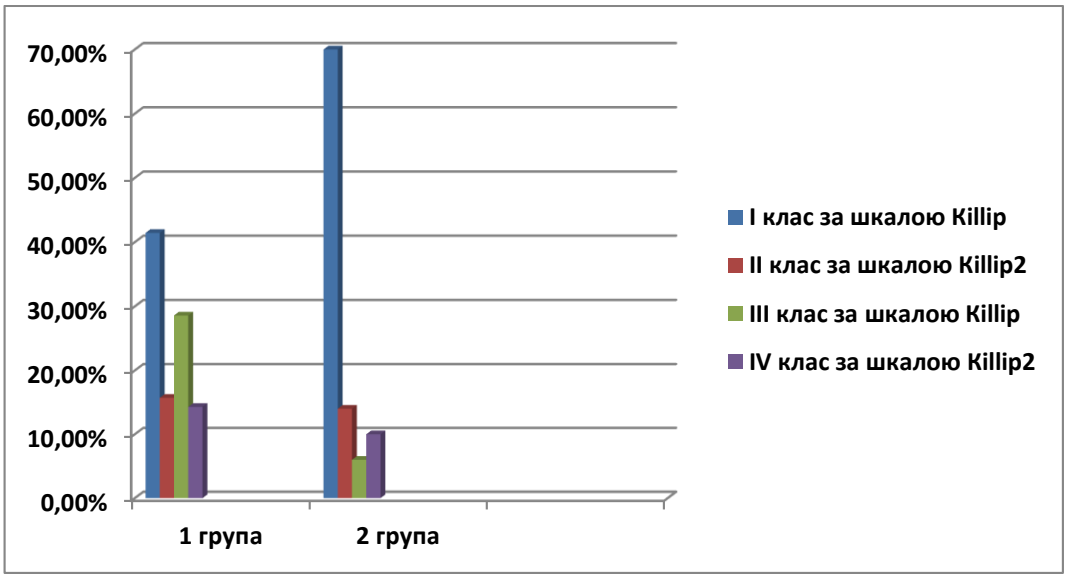

Рис. 2.3 Класи тяжкості ГСН за шкалою Killip в обстежуваних групах

АГ була виявлена у 66 хворих (94,29%) 1-ої групи та у 44 хворих (88%) 2-ої.

Гіперліпідемія була виявлена у 67 хворих (95,71%) на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та у 45 хворих (90%) на ізольований ГІМ.

Усім обстежуваним хворим був підрахований прогноз виникнення ускладнень і смертності за шкалою GRACE. Середній бал за шкалою GRACE у пацієнтів 1-ої групи дорівнював 153,24±43,97; 2-ої – 136,5±36,84. Згідно з цією шкалою був підрахований ризик внутрішньолікарняної смертності та смертності протягом перших 6-ти місяців після виписки зі стаціонару [194].

Слід зазначити, що оцінка ризику за шкалою GRACE у хворих 1-ої групи відповідала високому ризику внутрішньолікарняної смертності (> 3%) та високому ризику смертності протягом перших 6-ти місяців після виписки зі стаціонару (>8%); у хворих 2-ої групи – помірному ризику внутрішньолікарняної смертності (1-3%) і високому ризику смертності протягом перших 6-ти місяців після виписки зі стаціонару (> 8%).

Всім обстежуваним були визначені фактори ризику у вигляді ІМТ, паління.

Дослідження ІМТ у обстежуваних пацієнтів показало, що у хворих 1-ої групи середнє значення ІМТ відповідало 31 ± 6,08 кг /м ^{2}, 2-ої групи – 27,08 ±

4,62 кг /м ^{2} (U -1007,5; p - 0,00008), що продемонстровано на рис.2.4. Середнє значення ІМТ хворих 1-ої групи при поєднанні ГІМ з ЦД 2 типу відповідає ожирінню 1-ого ступеня.

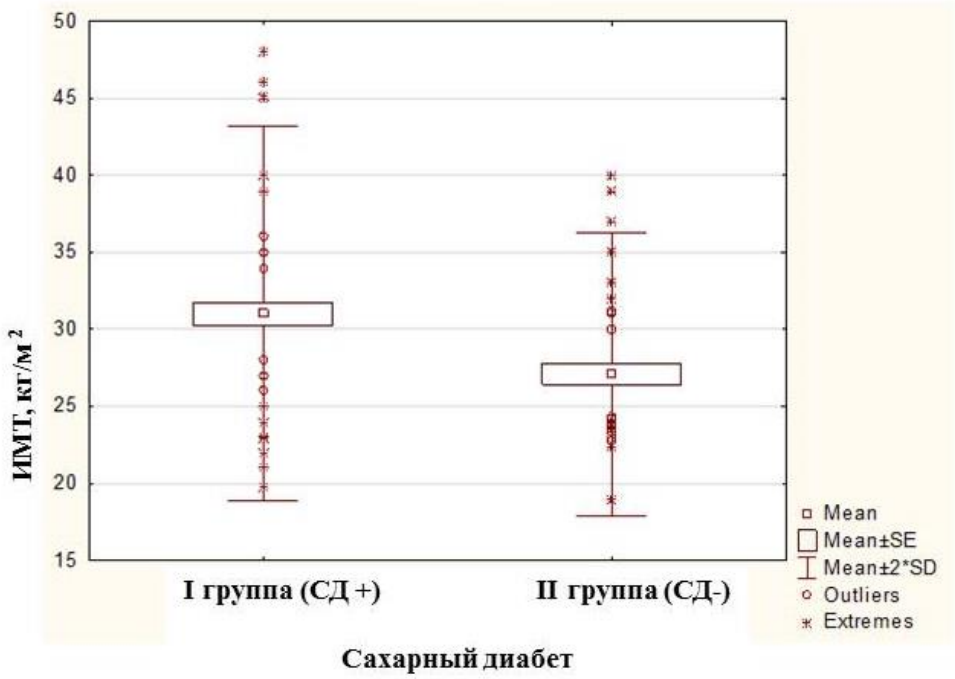

Рис. 2.4 Середнє значення ІМТ у хворих 1-ої та 2-ої груп

Серед обстежуваних 4 особи (5,71%) 1-ої групи та 13 (26%) – 2-ої мали в анамнезі шкідливу звичку у вигляді паління.

Під час первинного огляду обстежуваних хворих їх загальний стан був оцінено як середьої тяжкості, важкий, вкрай важкий (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Загальний стан хворих при надходженні до лікувального закладу в залежності від наявності або відсутності ЦД 2 типу

№ з/п	Загальний стан хворого	1 група (ГІМ + ЦД 2 типу) (n=70)	2 група (ГІМ – ЦД) (n=50)
1.	Середньої тяжкості	33 (47,14%)	22 (44%)
2.	Важкий	32 (45,71%)	25(50%)
3.	Вкрай важкий	5 (7,14%)	3 (6%)

З продемонстрованих у таблиці 2.5 результатів можна побачити, що в 1-ій групі в 33 хворих (47,14%) був діагностований загальний стан середньої тяжкості, у 32 хворих (45,71%) – важкий, у 5 хворих (7,14%) – вкрай важкий. У 22 хворих (44%) 2-ої групи був діагностований загальний стан середньої важкості, у 25 хворих (50%) – важкий, у 3 хворих (6%) – вкрай важкий. Не можна не звернути увагу на те, що вкрай важкий стан частіше зустрічався при поєднанні ГІМ з ЦД 2 типу, ніж при ізольованому ГІМ (7,14% та 6% відповідно).

Варіанти клінічного перебігу ГІМ у хворих відображені в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

Варіанти клінічного перебігу ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та без нього

№ з/п	Варіант клінічного перебігу	1 група (ГІМ+ЦД 2 типу) (n=70)	2 група (ГІМ) (n=50)
1.	Ангінозний	44 (62,86%)	42 (84%)
2.	Астматичний	23 (32,86%)	4(8%)
3.	Абдомінальний	-	-
4.	Аритмічний	1 (1,43%)	-
5.	Цереброваскулярний	-	-
6.	ГІМ з атиповим больовим синдромом	1 (1,43%)	3(6%)
7.	Безбольовий	1 (1,43%)	1(2%)

У хворих обох груп найчастіше зустрічався ангінозний варіант клінічного перебігу ГІМ (у 1-ій групі в 44 осіб (62,86%), у 2-ій – у 42 (84%)). Окрім того, мали місце наступні варіанти клінічного перебігу ГІМ: астматичний – у 23 пацієнтів (32,96%) 1-ої групи та 4 (8%) – 2-ої; аритмогенний мав місце тільки в однієї людини (1,43%), яка входила до складу 1-ої групи; варіант ГІМ з атиповим больовим синдромом був встановлений одній особі (1,43%) 1-ої групи та 3 – 2-ої; безбольовий був діагностований в однієї людини (1,43%) 1-ої групи та однієї (2%) – 2-ої. Слід зазначити, що при

поєднанні ГІМ з ЦД 2 типу майже в однієї третини пацієнтів мав місце астматичний клінічний варіант ГІМ, на відміну від пацієнтів, що не мали в анамнезі ЦД 2 типу, в яких цей варіант був діагностований тільки у 8%.

Обстежені хворі під час надходження до стаціонару скаржилися на давлячий, стискаючий, пекучий біль за грудиною з іррадіацією в ліву руку, обидві руки, ліве плечо, горло, міжлопатковий простір, шию; давлячий, стискаючий, пекучий біль за грудиною без іррадіації; дискомфорт за грудиною; задишку; відчуття браку повітря; різку загальну слабкість; холодний піт; відчуття жару; відчуття неритмічного прискореного серцебиття; набряки; нудоту; блювоту; малопродуктивний кашель; головний біль; сухість у роті; оніміння рук; хиткість при ходьбі; біль в грудному відділі хребта з іррадіацією в ліву руку; біль в шиї та в ділянці обох рук; стискаючий біль у всьому тілі (табл. 2.7).

Слід зазначити, що в обстежуваних осіб при поєднанні ГІМ з ЦД 2 типу були більш варіабельні скарги, на відміну від осіб, які мали ізольований ГІМ.

Пацієнти, які входили до складу 1-ої групи вказували на наступні скарги (вказані в порядку зменшення частоти): різка загальна слабкість – 54 хворих (77,14%); відчуття браку повідтря – 30 хворих (42,86%); задишка – 23 хворих (32,86%); давлячий, стискаючий, пекучий біль за грудиною без іррадіації – 22 хворих (31,43%); дискомфорт за грудиною – 15 хворих (21,43%); малопродуктивний кашель – 5 хворих (14,29%); давлячий, стискаючий, пекучий біль за грудиною з іррадіацією в ліву руку, обидві руки, ліве плече, горло, міжлопатковий простір, шию – 9 хворих (12,86%); відчуття неритмічного прискореного серцебиття – 6 хворих (8,57%); холодний піт – 3 хворих (4,29%); нудота – 5 хворих (7,14%); набряки – 4 хворих (5,71%); відчуття жару – 3 хворих (4,29%); головний біль – 3 хворих (4,29%); рвота – 2 хворих (2,86%); хиткість при ходьбі – 1 хворий (1,43%); сухість у роті – 1 хворий (1,43%).

Таблиця 2.7

Найчастіші скарги обстежуваних хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та без нього

№ з/п	Скарги	1 група (ГІМ+ЦД 2 типу) (n=70)	2 група (ГІМ) (n=50)
1.	Давлячий, стискаючий, пекучий біль за грудиною з іррадіацією	9 (12,86%)	15 (30%)
2.	Давлячий, стискаючий, пекучий біль за грудиною без іррадіації	22 (31,43%)	16 (32%)
3.	Дискомфорт за грудиною	15 (21,43%)	16 (32%)
4.	Задишка	23 (32,86%)	9 (18%)
5.	Відчуття браку повітря	30 (42,86%)	10 (20%)
6.	Різка загальна слабкість	54 (77,14%)	32 (64%)
7.	Холодний піт	6 (8,57%)	1 (2%)
8.	Відчуття жару	3 (4,29%)	-
9.	Відчуття неритмічного прискореного серцебиття	6 (8,57%)	-
10.	Набряки	4 (5,71%)	-
11.	Нудота	5 (7,14%)	2 (4%)
12.	Блювота	2 (2,86%)	-
13.	Малопродуктивний кашель	10 (14,29%)	-
14.	Головний біль	3 (4,29%)	-
15.	Сухість у роті	1 (1,43%)	1 (2%)
16.	Оніміння рук	-	1 (2%)
17.	Хиткість при ходьбі	1 (1,43%)	-
18.	Біль в грудному відділі хребта з іррадіацією в ліву руку	-	1 (2%)
19.	Біль у шиї та в ділянці обох рук	-	1 (2%)
20.	Стискаючий біль у всьому тілі	-	1 (2%)

Пацієнти, які входили до складу 2-ої групи вказували на наступні скарги (вказані в порядку зменшення частоти): різка загальна слабкість – 32 хворих (64%); давлячий, стискаючий, пекучий біль за грудиною без іррадіації – 16 хворих (32%); дискомфорт за грудиною – 16 хворих (32%); давлячий, стискаючий, пекучий біль за грудиною з іррадіацією в ліву руку, обидві руки,

ліве плече, горло, міжлопатковий простір, шию – 15 хворих (30%); відчуття браку повітря – 10 хворих (20%); задишка – 9 хворих (18%); нудота – 2 хворих (4%); холодний піт – 1 хворий (2%); сухість у роті – 1 хворий (2%); оніміння рук – 1 хворий (2%); біль в грудному відділі хребта з іррадіацією в ліву руку – 1 хворий (2%); біль в шиї та в ділянці обох рук – 1 хворий (2%); стискаючий біль у всьому тілі – 1 хворий (2%).

Скарги обстежуваних хворих продемонстровані на рис. 2.5

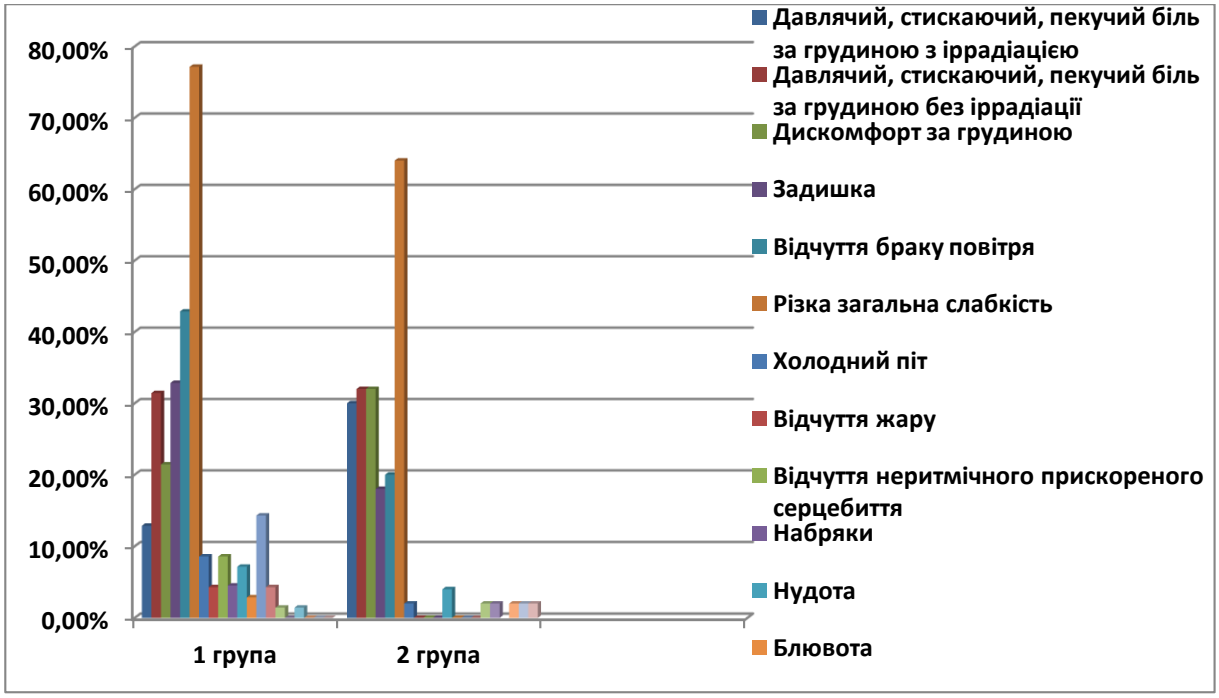

Рис. 2.5 Скарги хворих 1-ої та 2-ої груп при надходженні до лікувального закладу

Майже у всіх обстежуваних пацієнтів зустрічалася в анамнезі АГ. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC 2018) у обстежуваних хворих зустрічалися 1-ий – 3-ті ступені АГ [195]. У таблиці 2.8 продемонстрований розподіл обстежуваних пацієнтів 1-ої та 2-ої груп за ступенями АГ.

Таблиця 2.8

Розподіл обстежуваних пацієнтів 1-ої та 2-ої груп за ступенями АГ

№ з/п	Ступінь АГ	1 група (ГІМ+ЦД 2 типу) (n=70)	2 група (ГІМ) (n=50)
1.	Перший	2 (2,86%)	2 (4%)
2.	Другий	13 (18,57%)	12 (24%)
3.	Третій	51 (72,86%)	30 (60%)

З таблиці 2.8 видно, що у більшості хворих, які брали участь у дослідженні, був 3-ій ступінь АГ. У 4-ох хворих (5,71%), які входили до складу 1-ої групи, та у 6-ох хворих (12%), які входили до складу 2-ої групи АГ була відсутня.

Хворі 1-ої групи були розподілені на 3 підгрупи згідно зі ступенем важкості ЦД. Легка форма спостерігалася у 5-ох (7,14%) хворих, середньоважка - у 30-ох (42,86%) хворих, важка форма – у 35-ох (50%) хворих. Розподіл хворих згідно зі ступенями важкості ЦД 2 типу продемонстрований на рис.2.6.

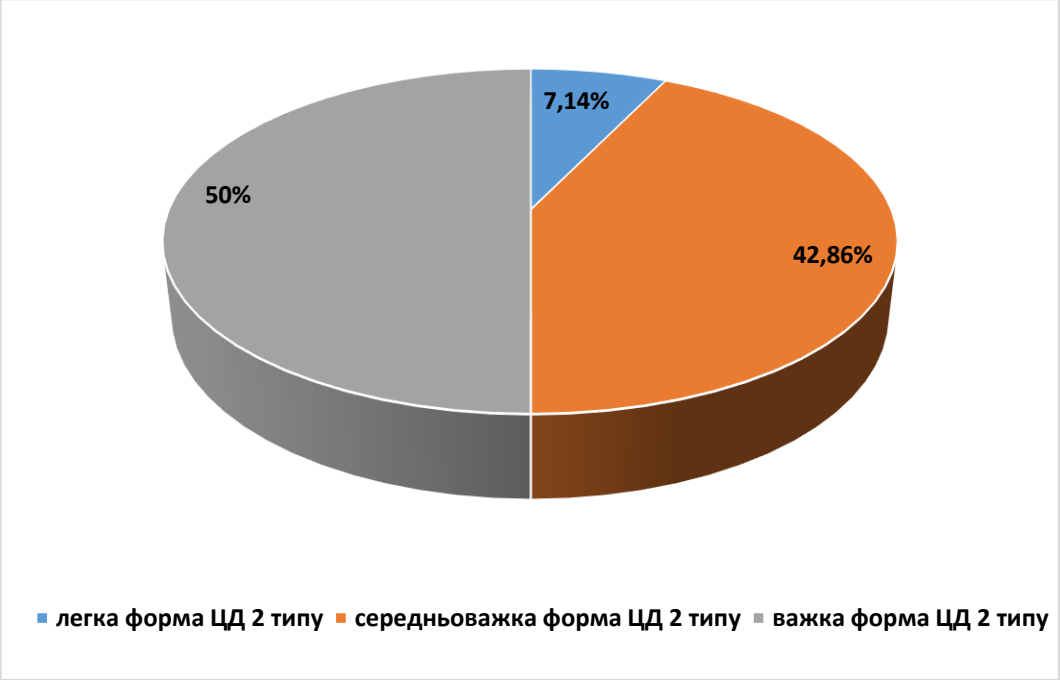

Рис. 2.6 Розподіл хворих 1-ої групи згідно зі ступенями важкості ЦД 2 типу

Дизайн дослідження передбачав проведення трьох етапів.

Перший етап – розподіл пацієнтів на 2 великі групи в залежності від наявності або відсутності ЦД 2 типу; розподіл пацієнтів на 4 групи в залежності від методу лікування: 1 група – хворі на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу, яким було проведено стентування коронарних артерій; 2 група – хворі на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу, яким не виконувалося ПКВ; 3 група – хворі на ГІМ без супутнього ЦД 2 типу, яким було проведено стентування коронарних артерій; 4 група – хворі на ГІМ без супутнього ЦД 2 типу, яким не виконувалося ПКВ; проведення первинного лабораторного та інструментального обстежень згідно зі стандартами та загальновизнаними методиками на першу добу надходження хворого до лікувального закладу. Лабораторне обстеження включало в себе виконання загальних клінічних (клінічний аналіз крові), біохімічних (показники вуглеводного обміну (глюкоза крові, HbAc1), показники ліпідного профілю крові (ЗХ, ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, КА), креатинін та маркер ушкодження міокарда (тропонін І)) досліджень. Інструментальне обстеження включало в себе виконання ЕКГ та ехокардіографії з кількісною оцінкою показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, визначенням ступеня виразності та локалізації ураження коронарних артерій за результатами КВГ хворих, лікування яких включало цей метод реперфузійної терапії, рентгенологічне обстеження органів грудної клітини. Імуноферментним методом визначалися ADMA, EMAP-II та інсулін сироватки крові.

Другий етап – обстеження хворих через 6 місяців після ГІМ (виконання лабораторного та інструментального обстеження згідно зі стандартами та загальновизнаними методиками). Лабораторне обстеження: клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (показники вуглеводного обміну, показники ліпідного профілю, визначення тропоніну І та креатиніну). Інструментальне обстеження: ЕКГ, Ехо-КГ. Імуноферментним методом визначалися EMAP-II, ADMA та інсулін сироватки крові через 6 місяців після ГІМ.

Третій етап – аналіз проведених діагностичних методів на першому та другому етапах, їх співставлення та формування висновків; оцінка

предикторної інформативності ADMA, EMAP-II стосовно перебігу ГІМ у хворих з супутнім ЦД 2 типу.

2.2 Методи дослідження

Усім хворим, які були включені до дослідження, та особам контрольної групи проводилося обстеження згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я №455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST», яке передбачало:

- збір скарг, анамнезу захворювання та анамнезу життя з метою визначення показань та можливих протипоказань стосовно майбутньої тромболітичної та антикоагулянтної терапії;
- клінічний огляд та фізикальне обстеження (оцінка свідомості, дихання, кровообігу та огляд відповідно до вимог оформлення історії хвороби (форма 003/о), візуальна оцінка кольору шкірних покровів та слизових оболонок, вологості шкіри, наявності набухання шийних вен та набрякового синдрому), антропометричні показники;
- оцінка стану серцево-судинної та дихальної систем пацієнтів (пульс (PS) та його характеристика, АТ, частота серцевих скорочень (ЧСС), частота дихальних рухів (ЧДР), пальпація, перкусія, аускультація серця та легень);
- обстеження органів черевної порожнини та оцінка неврологічного статусу;
- реєстрація ЕКГ у 12 відведеннях;
- моніторинг ЕКГ, АТ та пульсоксиметрії;
- лабораторне визначення маркерів ушкодження міокарда (визначення рівня тропоніну Т);

- біохімічний аналіз крові (визначення рівня креатиніну крові, аланіамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, білірубіну, натрію, калію; ліпідного профілю крові (ЗХ, ТГ, ХС ЛДНЩ, ХС ЛНЩ, ХС ЛПВЩ, КА));
- загальний аналіз крові;
- загальний аналіз сечі;
- аналіз крові на вміст глюкози, HbAc1;
- ехокардіографія;
- рентгенографія органів грудної порожнини за наявності показань [133].

Для визначення вищезазначених параметрів забір крові (10,0 мл) проводився вранці натщесерце (через 17 годин після прийому їжі) з ліктьової вени одноразовим інструментарієм самопливом у поліетиленові пробірки (епіндорфи). Для отримання сироватки пробірки з кров'ю інкубували 30 хвилин при температурі +37ºС. Згусток, що утворювався, відшаровували від стінки пастерівською піпеткою, інкубували при температурі +4ºС протягом однієї години для його ретракції. Після цього переносили сироватку у скляну пробірку, центрифугували протягом 20 хвилин при 2500 об/хв., відокремлювали супернатант й розливали у пробірки типу «Епіндорф». Зберігали зразки при температурі -20ºС не більше 3-ох місяців до проведення дослідження.

Усім обстежуваним хворим на першу добу ГІМ та через 6 місяців після нього виконувалося кількісне визначення вмісту EMAP-II, ADMA та інсуліну в сироватці крові імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем виробництва фірми «ELISA» (DRG Німеччина) і фірми «Bioassay Technology Laboratory» (Китай) згідно з наборами інструкцій на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія). Проведення методик імуноферментного аналізу базувалося на сендвіч-технології, яка характеризується подвійним зв'язуванням біотінамічених антитіл з досліджуваним аналітом.

Імуноферментне дослідження проводилось у біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Визначення рівня EMAP-II людини в сироватці крові пацієнтів проводилося імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «Bioassay Technology Laboratory» (Китай) відповідно до доданої до набору інструкції на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія). Хід визначення: у відповідні лунки спеціального планшета, який входив до складу набору, вносили по 40 мкл кожного стандарту та зразка сироватки крові; у кожну лунку додавали по 10 мкл розчину EMAP-II-антитіл і по 50 мкл розчину кон'югату стрептавидин/HRP. Проби інкубували 1 годину при +37°С. Після цього лунки мікропланшетів промивали 5 разів спеціальним буфером для промивок. У кожну лунку додавали по 50 мкл розчину субстрату А і по 50 мкл розчину субстрату В. Проби інкубували 10 хвилин при +37 °С, потім реакцію зупиняли додаванням у кожну лунку по 50 мкл стоп-розчину і через 10 хвилин визначали оптичну щільність кожної проби довжиною хвилі 450 нм. Кількість EMAP-II визначали за калібрувальним графіком, який будували паралельно з визначенням в пробах, використовуючи стандарти, що додаються до набору. Зміст EMAP-II у пробі виражали в нанограмах в мілілітрі сироватки крові (нг/мл).

Визначення рівня ADMA людини в сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «Bioassay Technology Laboratory» (Китай) відповідно до доданої до набору інструкції на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія). Хід визначення: у відповідні лунки спеціального планшета, який входив до складу набору, вносили по 40 мкл кожного стандарту та зразка сироватки; у кожну лунку додавали по 10 мкл розчину ADMA-антитіл і по 50 мкл розчину кон'югату стрептавидин/HRP. Проби інкубували 1 годину при +37°С. Після цього лунки мікропланшетів промивали 5 разів спеціальним буфером для промивок. У кожну лунку додавали по 50 мкл розчину субстрату

А і по 50 мкл розчину субстрату В. Проби інкубували 10 хвилин при +37°С, потім реакцію зупиняли додаванням в кожну лунку по 50 мкл стоп-розчину і через 10 хвилин визначали оптичну щільність кожної проби довжиною хвилі 450 нм. Кількість ADMA визначали за калібрувальним графіком, який будували паралельно з визначенням у пробах, використовуючи стандарти, що додавалися до набору. Зміст ADMA в пробі виражали в мікромолях в літрі сироватки (мкмоль/л).

Визначення рівня інсуліну в сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «ELISA» (DRG Німеччина) відповідно з доданою до набору інструкцією на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія). Хід визначення: у відповідні лунки спеціального мікропланшета вносили по 25 мкл кожного стандарту, контролю та зразка. У кожну лунку додавали по 25 мкл розчину ферментного кон'югату. Проби інкубували 30 хвилин при кімнатній температурі. Потім лунки мікропланшета ретельно промивали 3 рази буфером для промивок і в кожну лунку додавали по 50 мкл розчину ензімного комплексу. Після цього планшет знову інкубували 30 хвилин при кімнатній температурі. Далі лунки ретельно промивали 3 рази буфером для промивок. У кожну лунку вносили по 50 мкл розчину субстрату тетраметилбензідіна гідрохлоріду, інкубували 15 хвилин при кімнатній температурі в темряві. Процес забарвлення зупиняли додаванням у кожну лунку по 50 мкл стоп-розчину і через 10 хвилин визначали оптичну щільність кожної проби довжиною хвилі 450 нм. Для визначення концентрації інсуліну в досліджуваних зразках використовувалася калібрувальна крива, яку будували паралельно з визначенням в пробах, використовуючи стандарти, що додавалися до набору. Концентрацію інсуліну в пробі виражали в мікро Міжнародних Одиницях в мілілітрі сироватки (мкМО/мл).

Рівень глюкози визначався глюкозооксидантним методом, HbAc1 визначали методом колонкової хроматографії.

Оцінку рівня порушення вуглеводного обміну проводили шляхом розрахунку індексу інсулінорезистеності HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistanc).

Індекс HOMA-IR розраховували за математичною формулою:

Індекс HOMA-IR = інсулін натщесерце (мкОд/мл) х глюкоза натщесерце (ммоль/л)/22,5. (2.2.1)

Згідно з загальноприйнятими показниками, значення індексу HOMA-IR > 2,7 свідчить про наявність інсулінорезистентності [196].

Тропонін І визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Troponin I» (ХЕМА) за зазначеною інструкцією.

Біохімічне дослідження ліпідного профілю крові включало визначення рівня ЗХС, ХС ЛПВЩ, що проводилося пероксидазним методом з використанням набору реактивів «Cholesterol Liquicolor» фірми «Human» (Німеччина) у сироватці крові, стабілізованою гепарином. Рівень ТГ визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «Triglycerides GPO» фірми «Human» (Німеччина). Проводили розрахунок КА за формулою Клімова А.М.:

КА = (ЗХС – ХС ЛПВЩ)/ХС ЛПВЩ. (2.2.2)

Рівень ХС ЛПДНЩ визначали за формулою:

ХС ЛПДНЩ = ТГ/2,2 × 0,45, (ммоль/л). (2.2.3)

Рівень ХС ЛПНЩ визначали за формулою:

ХС ЛПНЩ = ЗХС – (ХС ЛПДНЩ + ХС ЛПВЩ), (ммоль/л). (2.2.4)

ЕКГ у стані спокою виконували в 12 стандартних відведеннях за допомогою трьохканального електрокардіографа «Fukuda» FX-326U (Японія).

Ехокардіографічні дослідження проводили за стандартною методикою (Фейгенбаум Х., 1999) на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30) (Харків, Україна). У М–режимі визначали параметри ЛШ: кінцевий діастолічний розмір (КДР) – у см, кінцевий систолічний розмір (КСР) – у см, товщину задньої стінки (ТЗСЛШ) – у мм, товщину міжшлуночкової перетинки

(ТМШП) – у мм. Кінцевий діастолічний і систолічний об'єми (КДО і КСО) ЛШ у см^3 розраховували за методом Simpson (1991):

$$КДО = \frac{7,0}{(2,4 + КДР)} \times КДР^3, \text{ (см}^3\text{).} \quad (2.2.5)$$

Задля розрахунку КСО ЛШ використовували формулу:

$$КСО = \frac{7,0}{(2,4 + КСР)} \times КСР^3, \text{ (см}^3\text{).} \quad (2.2.6)$$

де КДР – кінцевий діастолічний розмір ЛШ серця (см), а КСР – кінцевий систолічний розмір (см).

УО, (см^3) визначався як різниця КДО (см^3) та КСО (см^3) ЛШ (УО=КДО–КСО), а фракція викиду (ФВ) – як співвідношення УО до КДО (%):

$$ФВ = \frac{УО}{КДО}[\%]. \quad (2.2.7)$$

Також визначали розмір ЛП та аорти – у см). Клініко-інструментальне обстеження хворих проводили двічі: на першу добу ГІМ та через 6 місяців після перенесеної коронарної події для оцінки ефективності терапії, що проводилась.

2.3 Методи лікування хворих

Лікування хворих, які входили до складу 1-ої та 2-ої груп проводилося згідно з Наказом Міністерства охорони здоров’я № 455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» та згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [133, 192]. Медикаментозна терапія хворих передбачала використання наступних лікарських засобів: подвійна антитромбоцитарна терапія (ацетилсаліцилова кислота 75 мг на добу у комбінації з блокаторами рецепторів аденозиндифосфату (клопідогрель 75 мг на добу, або тикагрелор

90 мг 2 рази на добу)), антикоагулянти (еноксапарин 1 мг/кг п/ш 2 рази на добу), бета-блокатори (метопролол 12,5-25 мг 2 рази на добу), статини (аторвастатин 80 мг, або розувастатин 40 мг), інгібітори АПФ за показаннями (еналаприл 2,5–10 мг 2 рази на добу, або раміприл 5–10 мг на 1 добу), блокатор рецепторів ангіотензину 2-ого типу (валсартан 40-80 мг) призначався при непереносимості інгібіторів АПФ, антагоністи альдостерону (спіронолактон 25 мг або еплеренон 25 мг) призначали всім пацієнтам із фракцією викиду ≤40%, блокатори протонної помпи (пантопразол 40 мг 1 раз на добу). За умов наявності больового синдрому та клінічних проявів гострої СН (ГСН) вводили нітрати внутрішньовенно (нітрогліцерин 1% 1,0-2,0 мл + 200,0 мл 0,9% розчину NaCl), наркотичні анальгетики (морфін 1,0 мл в/в).

Пацієнти з ЦД 2 типу отримували стабільну комплексну цукорознижуючу терапію, а в період загострення серцево-судинних захворювань, а саме при ГІМ, переводилися на інсулінотерапію в базис-болюсному режимі.

Подальша тактика лікування обиралася в залежності від строків госпіталізації, клінічного стану хворого та результатів ЕКГ згідно з чинним наказом МОЗ України – КВГ було проведено згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я №455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» протягом 1-ої доби від початку больового синдрому [133].

2.4 Статистична обробка результатів дослідження

Математична комп'ютерна обробка результатів була проведена за допомогою програмного пакету «Statistica 6,0» (StaSoft Inc, США). Розраховувалися: середнє значення (M), дисперсія, стандартне відхилення, медіана (m), вірогідність й рівень значущості (p). Достовірність різниць для порівняльного аналізу вибірок з нормальним розподілом підтверджувалась за

допомогою критерію Ст’юдента (t), а також з використанням стандартної програми кореляційного аналізу з розрахунком середніх арифметичних величин: M±m, σ, вірогідності й рівня достовірності (p). Для оцінки ступеня взаємозв’язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції (r).

На першому етапі дисертаційного дослідження статистичний аналіз проводився методами описової статистики. Оцінювали нормальність розподілу використовуваних показників за допомогою критерію Шапіро-Уілкса. Методами кореляційного аналізу вивчалися взаємозв'язки для інтервальних змінних. Для порівняння парних середніх величин в групах використовувався непараметричний критерій Манна-Уїтні. При аналізі вибірок, що не підлягають законам Гаусовського розподілу, використовували непараметричний парний тест Вілкоксона для залежних вибірок. Нульові гіпотези в використовуваних статистичних тестах відкидалися при рівні значущості $p < 0,05$ [197].

При проведенні статистичної обробки даних використовувалися програми Microsoft Excel 2010 і тріал-версія STATISTICA 13.3 EN.

Таким чином, дизайн дисертаційної роботи базувався на дослідженні 120 хворих на гострий інфаркт міокарда, які були розподілені на 2 групи в залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу та 4 підгрупи залежно від тактики лікування. Вищезазначений дизайн дослідження дозволив повноцінно співставити групи обстежених з метою підвищення ефективності діагностики та терапії хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу за допомогою аналізу маркерів ендотеліальної дисфункціїї – ендотеліального моноцитактивуючого пептиду - II і асиметричного диметиларгініну та їх прогностичного значення щодо розвитку ускладнень у госпітальному періоду ГІМ, а також протягом 6 місяців спостереження після кардіоваскулярної події.

РОЗДІЛ 3
ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО МОНОАЦИТАКТИВУЮЧОГО ПЕПТИДУ-II (EMAP-II) ТА АСИМЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГІНІНУ (ADMA), ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ, ПАРАМЕТРА УРАЖЕННЯ МІОКАРДА (ТРОПОНІН І) У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА БЕЗ НЬОГО

3.1 Ендотеліальний моноацитактивуючий пептид-II (EMAP-II) та асиметричний диметиларгінін (ADMA) у хворих на гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу та без нього

Ендотеліальна дисфункція є предвісником виникнення атеросклерозу. Зміни концентрації маркерів ендотеліальної дисфункції вказують на активацію дисфункції ендотелію на доклінічній стадії.

У дослідженні нами було визначено рівні маркерів ендотеліальної дисфункції: EMAP-II та ADMA у хворих на першу добу ГІМ за наявності або відсутності ЦД 2 типу (табл. 3.1, рис. 3.1-3.4).

У хворих з ГІМ та ЦД 2 типу визначено, що рівень EMAP-II був у 4,1 рази, а концентрація ADMA у сироватці крові у 9,2 рази вищою, ніж у групі контролю. Зіставлення концентрації показників, що вивчаються, у групі ізольованого ГІМ з контрольною групою отримало наступні дані. Вміст EMAP-II збільшився у 2,49 рази у хворих з ізольованим ГІМ порівняно з контрольною групою. Зіставленння концентрації ADMA у хворих з ГІМ та групою контролю виявило зростання ADMA у 3,59 рази при ГІМ.

При порівнянні хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу з хворими на ізольований ГІМ також знайдено відмінності. За наявності ЦД 2 типу у хворих на ГІМ достовірно підвищувалися рівні EMAP-II та ADMA у 1,66 та 2,57 рази відповідно при зіставленні з групою осіб, які мали ізольований ГІМ.

Таблиця 3.1

Середні значення показників ендотеліальної дисфункції у хворих на першу добу гострого інфаркту міокарда в залежності від наявності, або відсутності цукрового діабету 2 типу (M±m)

Показник	1 група (ГІМ+ЦД 2 типу) (n=70)	2 група (ГІМ) (n=50)	Контроль (n=20)	Критерій Манна-Уітні, p
	1	2	3	
EMAP-II, нг/мл	4,54±0,33	2,74±0,21	1,1±0,037	$p_{2,3}$=0,0495 $p_{1,3}$= 0,0008 $p_{1,2}$=0,0005
ADMA, мкмоль/л	1,57±0,11	0,61±0,06	0,17±0,023	$p_{2,3}$=0,008 $p_{1,3}$= 0,0004 $p_{1,2}$=0,0000

Примітка: $p_{1,3}$– достовірність відмінностей між показниками 1-ої та контрольної груп; $p_{2,3}$ – достовірність відмінностей між показниками 2-ої та контрольної груп; $p_{1,2}$– достовірність відмінностей між показниками 1-ої та 2-ої груп.

На рис. 3.1-3.4 продемонстровані рівні EMAP-II та ADMA за медіаною та середнім значенням у залежності від наявності чи відсутності ЦД 2 типу.

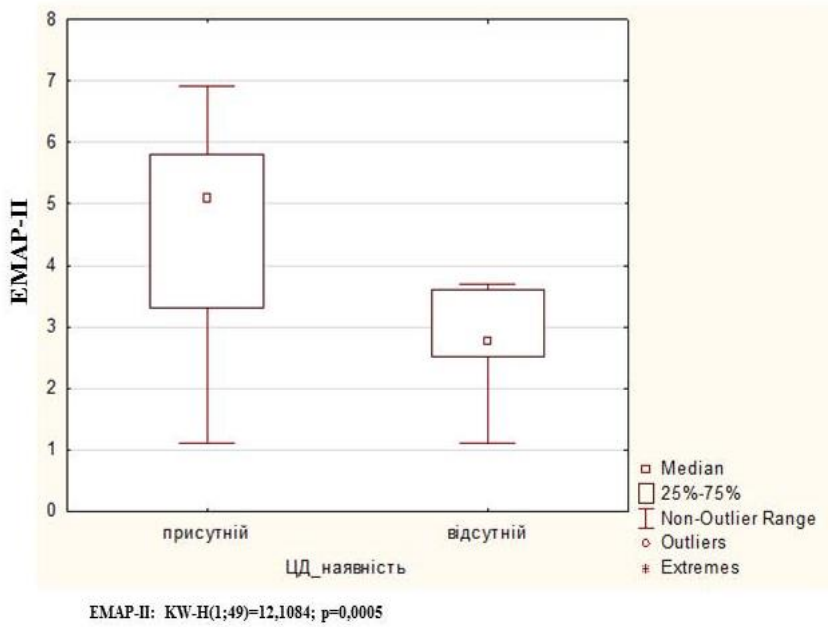

Рис. 3.1 Рівень EMAP-II за медіаною в залежності від наявності чи відсутності ЦД 2 типу у хворих на ГІМ

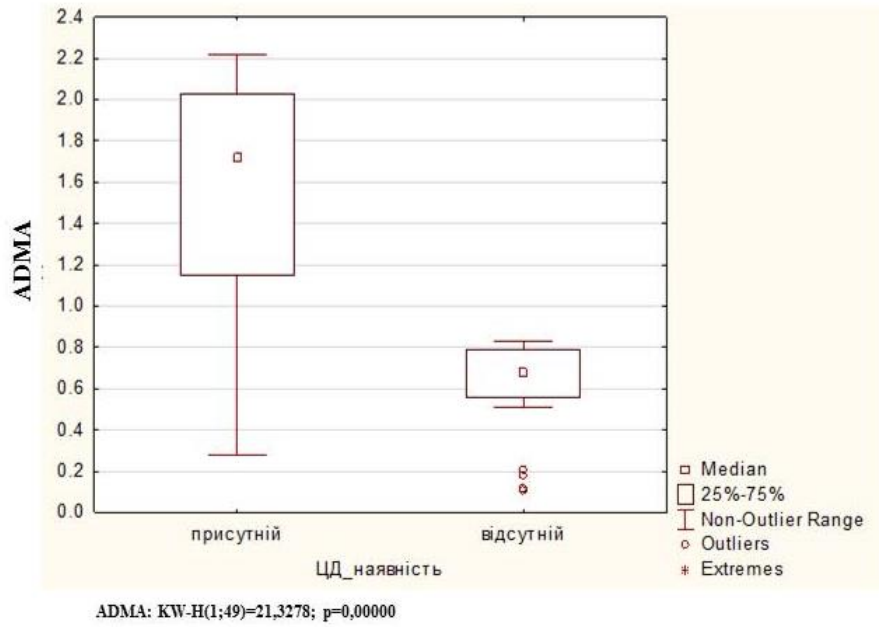

Рис. 3.2 Рівень ADMA за медіаною в залежності від наявності чи відсутності ЦД 2 типу у хворих на ГІМ

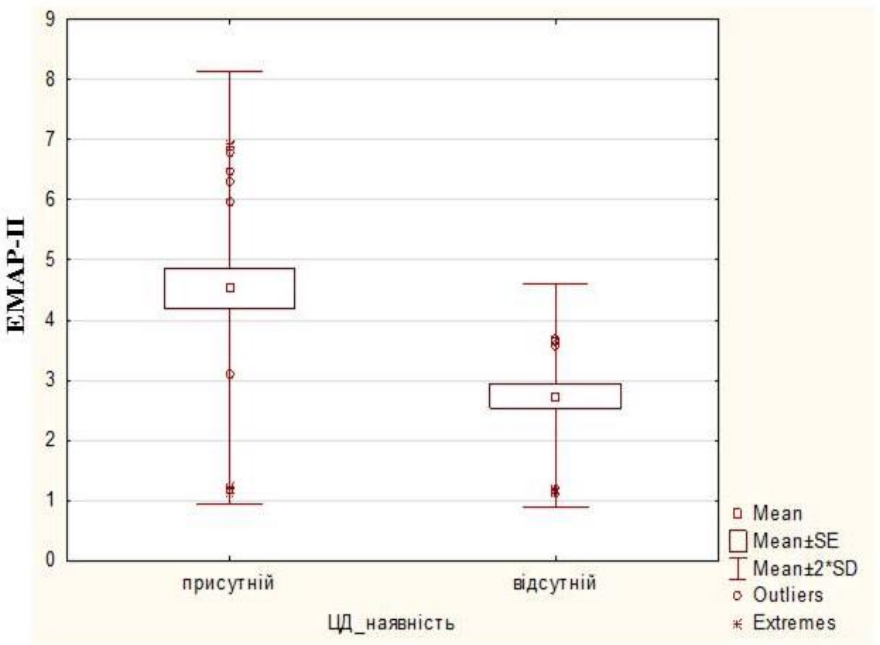

Рис. 3.3 Середній рівень EMAP-II в залежності від наявності чи відсутності ЦД 2 типу у хворих на ГІМ

Численні дослідження продемонстрували, що за наявності серцево-судинних захворювань збільшується виділення прозапальних маркерів, таких як С-реактивний білок, інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, адгезивні молекули – що

обумовлює збільшення ризику розвитку АГ. EMAP-II має вагомий вплив на ендотеліальні клітини, регулюючи їх прокоагулянтні функції та маючи хемотаксичний вплив на моноцити та гранулоцити [6].

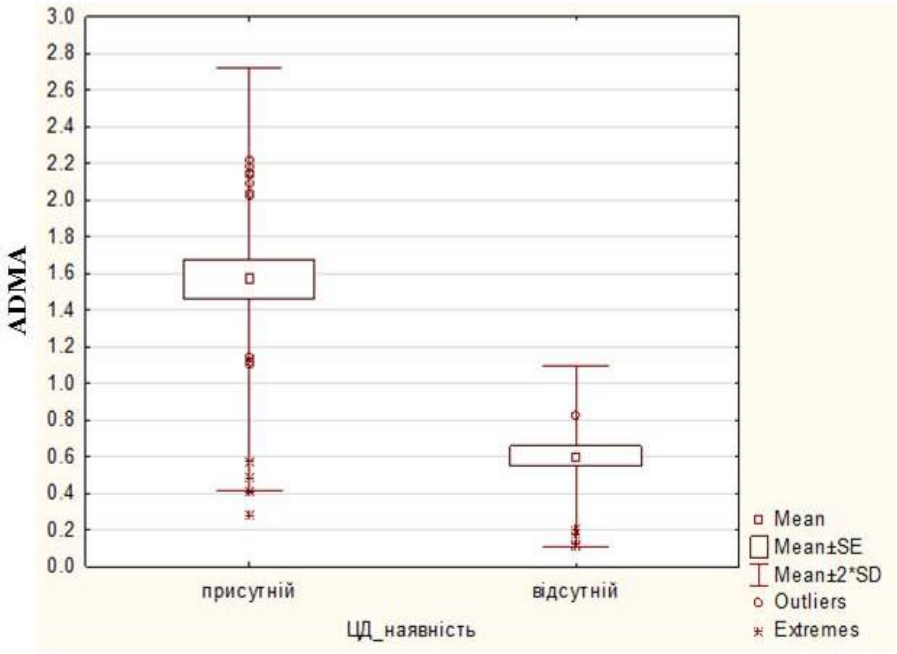

Рис. 3.4 Середній рівень ADMA в залежності від наявності чи відсутності ЦД 2 типу у хворих на ГІМ

EMAP-II посилює експресію Е- та Р-селектина в ендотеліальних клітинах, виділення фактору Віллебранта та продукцію фактора некрозу пухлин. Цей показник ендотеліальної дисфункції призводить до апоптозу ендотеліальних клітин, пригнічує проліферацію, васкуляризацію та неоангіогенез. Таким чином, EMAP-II призводить до порушення функціонального стану ендотелію [6], а гіперглікемія може розглядатись параметром, що активує вивільнення EMAP-II в умовах оксидативного стресу.

За результатами численних досліджень підвищення рівня ADMA в сиворотці крові є вісником розвитку серцево-судинних захворювань і смертності. Збільшена концентрація ADMA призводить до судинної дисфункції за допомогою NO-залежних і NO-незалежних механізмів, що асоціюється з високим ризиком виникнення атеросклерозу так само, як і літній

вік, гіперхолестеринемія, АГ, гіпертригліцеридемія, ЦД, інсулінорезистентність, гіпергомоцистеїнемія та ниркова недостатність [198].

Krempl T.K. в одному з проспективних досліджень продемонстрував, що рівень ADMA в плазмі крові у пацієнтів з ІХС у порівнянні зі здоровими особами був вищим, причому нестабільна стенокардія супроводжувалася більш вираженим підвищенням рівня ADMA, ніж стабільна стенокардія [199-201].

Відповідно до проведених досліджень підвищений рівень ADMA в плазмі поєднується з такими факторами ризику ІХС, як АГ (Хамідулліна А.Р., 2010 року; Fleck C. et al., 2003; Sanli C., 2012; Wang D., 2013), ЦД 2 типу та інсулінорезистентність (Stuhlinger M.C. et al., 2002), гіпертригліцеридемія (Lundman P. et al., 2001), гіпергомоцистеїнемія (Korandji C. et al., 2007; Rodionov R.N. et al., 2008), гострі та хронічні захворювання нирок (Одинець Ю.В. і співавт., 2010 року; Fleck C., 2003). Вчений K. Renke Maac повідомив, що підвищений рівень концентрації ADMA пов'язаний з потовщенням комплексу інтима-медія внутрішньої сонної артерії [202].

У дослідженні Korandji C. у хворих на ГІМ відзначалося збільшення концентрації ADMA в плазмі крові в порівнянні з контрольною групою. Окрім того, кілька клінічних досліджень виявили пряму залежність смертності після перенесеного ГІМ від концентрації ADMA в плазмі крові незалежно від інших традиційних факторів ризику (Schulze F. et al., 2006; Duckelmann C. et al., 2007; Krzyzanowska K. et al., 2007; Zeller M. et al., 2008) [203].

Зважаючи на той факт, що у хворих за коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу було виявлено збільшення активності ендотеліального вазоактивного фактору ЕМАР-ІІ, викликали інтерес зміни даного параметра у хворих у залежності від важкості метаболічних порушень.

Обстежених пацієнтів 1-ої групи було розподілено на 3 підгрупи в залежності від ступеня важкості ЦД 2 типу: 1-ша підгрупа – 5 хворих на ГІМ з легкою формою ЦД 2 типу; 2-га – 30 хворих на ГІМ з середньоважкою

формою ЦД 2 типу; 3-тя – 35 хворих на ГІМ з важкою формою ЦД 2 типу, що продемонстровано на рис. 3.5.

Аналіз середніх рівнів EMAP-II у хворих, які входили до складу 1-ої групи, за ступенем ЦД 2 типу продемонстрував наступні результати: у хворих з легкою формою ЦД 2 типу рівень даного показника був 2,21±1,03 нг/мл; з середньоважкою формою ЦД 2 типу – 3,35±0,48 нг/мл; з важкою формою ЦД 2 типу – 5,79±0,17 нг/мл ($p<0,05$), що продемонстровано в таблиці 3.2 та на рис. 3.6.

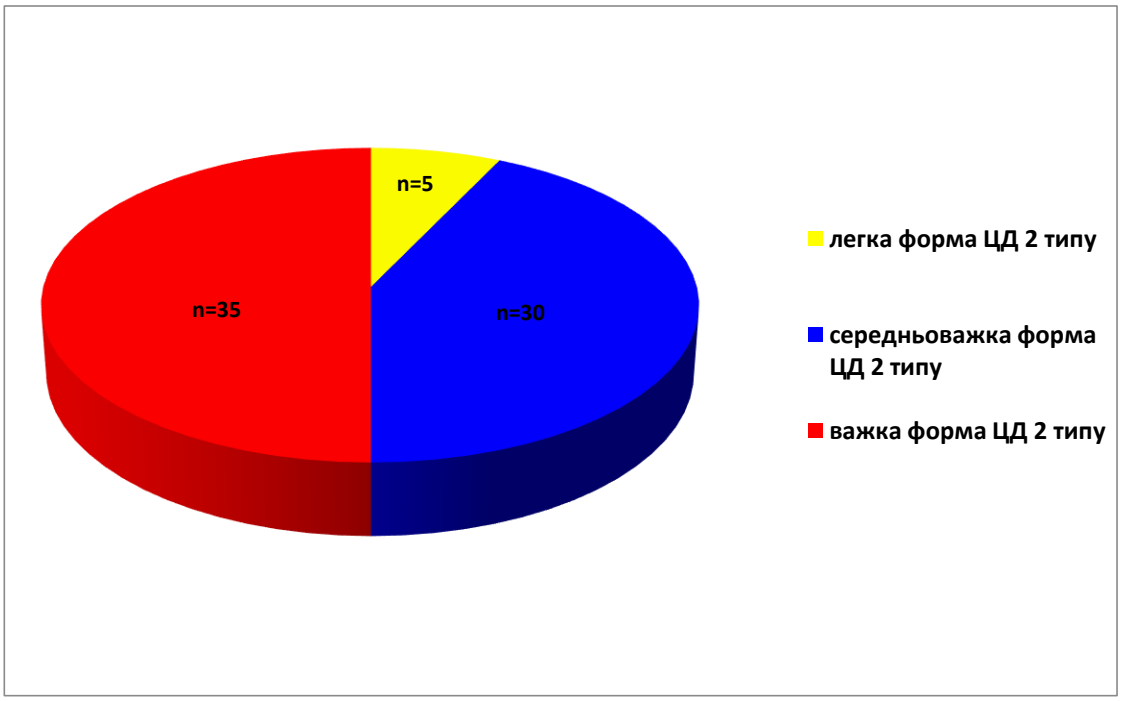

Рис. 3.5 Розподіл хворих, які входили до 1-ої групи, на підгрупи за ступенями ЦД 2 типу

Тобто у хворих на ГІМ, які мали важку форму ЦД 2 типу, рівень EMAP-II був у 1,73 рази вищим, ніж при середньоважкій. Аналіз середнього рівня вищезазначеного показника при ЦД 2 типу легкого ступеня продемонстрував, що у даної групи хворих він був нижчим у 2,6 рази при порівнянні з важкою формою ЦД 2 типу.

Визначено зміни концентрацій ADMA у хворих на ГІМ з різною тяжкістю супутнього ЦД 2 типу. Аналіз середніх рівнів ADMA у хворих, які

входили до складу 1-ої групи, за ступенем ЦД 2 типу продемонстрував наступні результати: у хворих з легкою формою ЦД 2 типу цей показник був на рівні 0,43±0,15 мкмоль/л; з середньоважкою – 1,27±0,14 мкмоль/л; з важкою – 1,97±0,05 мкмоль/л ($p<0,05$), що продемонстровано в таблиці 3.2. Слід зазначити, що у хворих, які мали ГІМ та ЦД 2 типу середньоважкої форми, концентрація ADMA достовірно перевищувала таку у осіб з легкою формою ЦД 2 типу, але була у 1,55 рази нижчою, ніж при важкій формі ЦД 2 типу. Порівняння рівнів ADMA у хворих з легкою та важкою формами ЦД 2 типу виявило зростання даного фактора за умов останньої у 4,58 разів.

Тобто спостерігається збільшення вмісту ADMA та EMAP-II пропорційно зростанню важкості проявів ЦД 2 типу у хворих на ГІМ. Отримані результати можуть бути пов'язані з проявами глюкозотоксичності, наявним оксидативним стресом та імунозапаленням, що спостерігається при ЦД 2 типу та стає адитивним механізмом щодо порушень ендотеліальної дисфункції у хворих з кардіоваскулярною патологією [204]. Згідно з отриманими результатами можна вказати на достовірно більшу гіперпродукцію EMAP-II та ADMA у хворих при наявності ЦД 2 типу важкої форми в порівнянні з легкою та середньоважкою формами ЦД.

Таблиця 3.2

Середні значення показників ендотеліальної дисфункції у хворих 1-ої групи в залежності від ступеня важкості ЦД 2 типу (M±m)

Показник	Хворі на ГІМ з легкою формою ЦД 2 типу (n=5)	Хворі на ГІМ з середньоважкою формою ЦД 2 типу (n=30)	Хворі на ГІМ з важкою формою ЦД 2 типу (n=35)	p-value
	1	2	3	
EMAP-II, нг/мл	2,21±1,03	3,35±0,48	5,79±0,17	$p_{1,2}<0,005$ $p_{1,3}<0,0005$ $p_{2,3}<0,05$
ADMA, мкмоль/л	0,43±0,15	1,27±0,14	1,97±0,05	$p_{1,2}<0,05$ $p_{1,3}<0,05$ $p_{2,3}<0,0005$

Приймаючи до уваги дані щодо прокоагулянтного впливу EMAP-II цікавим є аналіз [6] взаємин рівнів даного параметра та прогнозу виникнення ускладнень і смертності. Для вирішення цього питання нами було розподілено рівень EMAP-II за тертилями: 1-ий тертіл при рівні EMAP-II ⩽3,59 нг/мл; 2-ий тертіль при EMAP-II у межах <3,59 нг/мл, але ⩽5,67 нг/мл; 3-ій тертіль при EMAP-II > 5,67 нг/мл.

Всім обстежуваним був підрахований прогноз виникнення ускладнень і смертності за шкалою GRACE. Згідно з цією шкалою був підрахований ризик внутрішньолікарняної смертності та смертності протягом перших 6-ти місяців після виписки зі стаціонару [194].

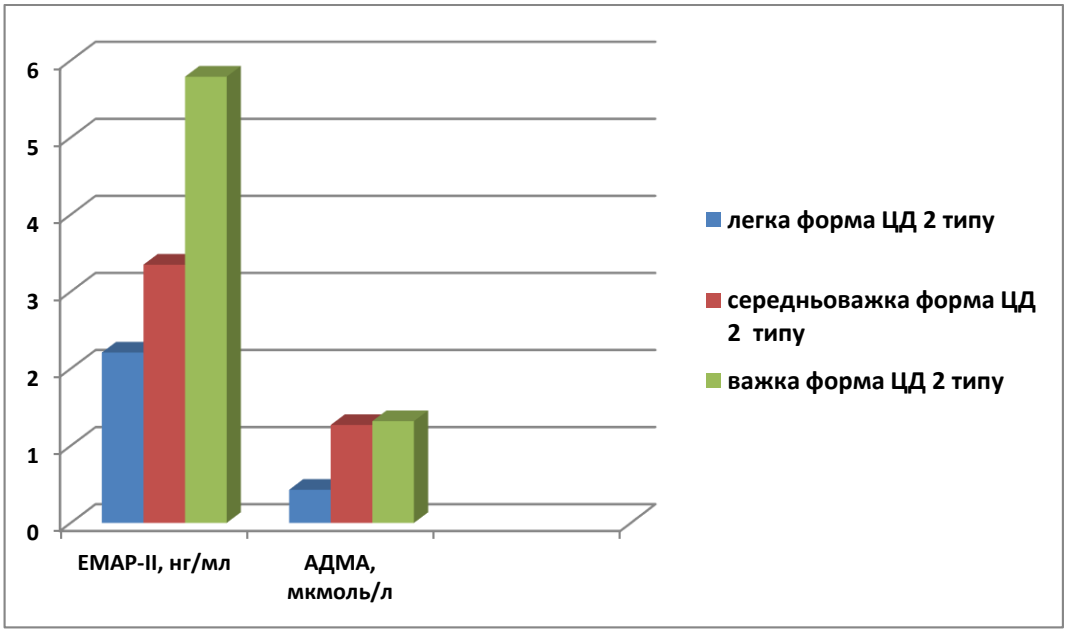

Рис. 3.6 Середні рівні маркерів ендотеліальної дисфункції у хворих на ГІМ в залежності від ступеня важкості цукрового діабету 2 типу

Середній рівень балів за шкалою GRACE при різних тертілях EMAP-II продемонстровано у таблиці 3.3. Привертає увагу той факт, що у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу за умов наявного 3-ого тертіля EMAP-II достовірно підвищувались бали, визначені за шкалою GRACE. Подальший аналіз ступеня ризиків залежно від тертіля EMAP-II продемонстрував відмінності.

Таблиця 3.3

Середній рівень балів за шкалою GRACE згідно з тертілями EMAP-II у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу

Показник	1-ий тертіль	2-ий тертіль	3-ій тертіль
GRACE, бали	118,78±26,43*	135,71±32,49	165,67±43,25

*- різниці вірогідні при порівнянні з 3-ім тертілем EMAP-II

Середній бал за шкалою GRACE у пацієнтів, показник EMAP-II яких входив до складу 1-ого тертілю, дорівнював 118,78±26,43 балам, що відповідає помірному ризику внутрішньолікарняної смертності (1-3%) та помірному ризику смертності протягом перших 6-ти місяців після виписки зі стаціонару (3-8%). При рівні EMAP-II у межах 3,59-5,67 нг/мл, що відповідає 2-ому тертілю, знайдено деяке збільшення балів за шкалою GRACE, а саме 135,71±32,49 балів, що відповідає помірному ризику внутрішньолікарняної смертності (1-3%) та високому ризику смертності протягом перших 6-ти місяців після виписки зі стаціонару (>8%). Середній бал за шкалою GRACE у пацієнтів, показник EMAP-II яких входив до складу 3-ого тертілю та був > 5,67 нг/мл, дорівнював 165,71±43,25 балам, що відповідає високому ризику внутрішньолікарняної смертності (>3%) і високому ризику смертності протягом перших 6-ти місяців після виписки зі стаціонару (>8%).

Крім того, існують повідомлення щодо залежності концентрацій ADMA й смертності [203], що спонукало провести подальший аналіз взаємин прогнозу виникнення ускладнень і смертності від вмісту даного параметра у сироватці крові хворих за коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу. Середній рівень ADMA було розподілено за тертілями. До 1-ого тертіля увійшов рівень ADMA ⩽1,45 мкмоль/л; до 2-ого тертіля відносився рівень ADMA 1,45-1,98 мкмоль/л; до 3-ого тертіля надежав рівень ADMA > 1,98 мкмоль/л. Аналіз середніх балів за шкалою GRACE згідно з тертілями ADMA наведено у таблиці 3.4. Бали, отримані за шкалою GRACE, у хворих за коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу на тлі 3-ого тертіля ADMA достовірно перевищували такі у хворих з 1-им

тертілем ADMA. Також було проаналізовано ступінь ризику залежно від тертіля ADMA.

Таблиця 3.4

Середні бали за шкалою GRACE згідно з тертілями ADMA у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу

Показник	1-ий тертіль	2-ий тертіль	3-ій тертіль
GRACE, бали	116,38±27,18*	143,56±32,62	160,88±46,66

*- різниці вірогідні при порівнянні з 3-ім тертілем ADMA

Середній бал за шкалою GRACE у пацієнтів, показник ADMA яких був ⩽1,45 мкмоль/л і входив до складу 1-ого тертіля, дорівнював 116,38±27,18 балам, що відповідає помірному ризику внутрішньолікарняної смертності (1-3%) та помірному ризику смертності протягом перших 6-ти місяців після виписки зі стаціонару (3-8%). При ADMA у межах 1,45-1,98 мкмоль/л, що відповідає 2-ому тертілю, середній бал за шкалою GRACE складав 143,56±32,62 бали, що відповідає високому ризику внутрішньолікарняної смертності (>3%) та високому ризику смертності протягом перших 6-ти місяців після виписки зі стаціонару (>8%). Середній бал за шкалою GRACE у пацієнтів, показник ADMA яких перевищував значення 1,98 мкмоль/л і входив до складу 3-ого тертіля, дорівнював 160,88±46,66 балам, що відповідає високому ризику внутрішньолікарняної смертності (>3%) та високому ризику смертності протягом перших 6-ти місяців після виписки зі стаціонару (>8%).

Провівши співвідношення тертілів EMAP-II та ADMA з ризиками внутрішньолікарняної смертності, смертності протягом перших 6-ти місяців після виписки зі стаціонару, слід зазначити, що в обох випадках 3-ті тертілі цих показників ендотеліальної дисфункції відповідали високим ризикам.

Тобто спостерігається зростання балів за шкалою GRACE паралельно збільшенню тертіля ендотеліального вазоактивного маркера EMAP-II та ADMA з максимумом балів у 3-ому тертилі, що свідчить про зростання ризику

смертності як внутрішньолікарняної при ГІМ, так і через 6 місяців після серцево-судинної події у хворих з ЦД 2 типу. Прогресування ендотеліальної дисфункції, визначене за допомогою EMAP-II та ADMA, на тлі метаболічних порушень у вигляді ЦД 2 типу володіє негативними наслідками у відношенні виживаності хворих протягом гострого періоду та після кардіоваскулярних катастроф при 6-місячному спостереженні.

Приймаючи до уваги той факт, що відсоток хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу мав ускладнений перебіг протягом гострого періоду, було проаналізовано взаємини рівнів EMAP-II з проявами ГСН у хворих. Розподіл за класами тяжкості ГСН за шкалою Killip згідно з тертілями EMAP-II наведено в таблиці 3.5, на рис. 3.7-3.9.

Таблиця 3.5

Розподіл класів ГСН за шкалою Killip за тертілями EMAP-II у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу

	1-ий тертіль	2-ий тертіль	3-ій тертіль
I	54,54%	66,67%	33,33%
II	9,09%	22,22%	11,11%
III	36,36%	11,11%	11,11%
IV	-	-	44,44%

Як видно з таблиці 3.5 та рис. 3.7, хворі, які входили до складу групи 1-ого тертілю за EMAP-II, мали I, II, III класи ГСН за Killip на тлі ГІМ із супутнім ЦД 2 типу. Подібні дані отримано у групі хворих на ГІМ з ЦД 2 типу для 2-го тертілю EMAP-II (рис. 3.8). При вивченні 3-ого тертілю EMAP-II (рис 3.9) було визначено, що у більше, ніж 40% хворих за коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу знайдено IV Killip клас ГСН. Тобто при 1-ому та 2-ому тертілях за EMAP-II встановлено більш низькі класи ГСН за шкалою Killip.

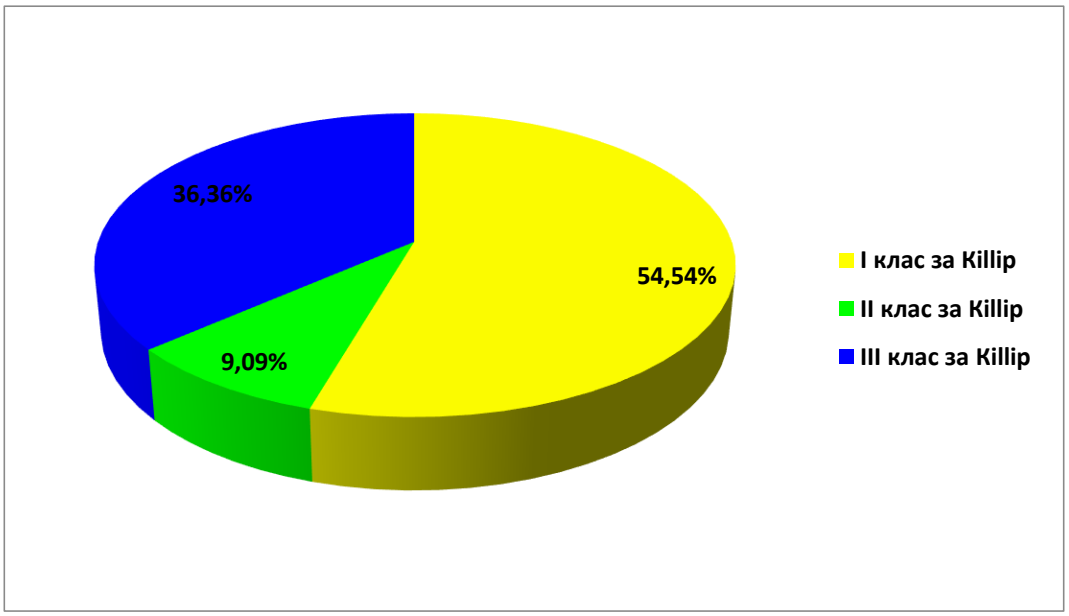

Рис. 3.7 Класи ГСН за шкалою Killip у групі 1-ого тертіля за EMAP-II у хворих за коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу

У той же час привертає увагу той факт, що майже у половини хворих (44%) з рівнем EMAP-II > 5,67 нг/мл (3-ій тертіль), переважно зустрічались випадки IV класу ГСН за шкалою Killip.

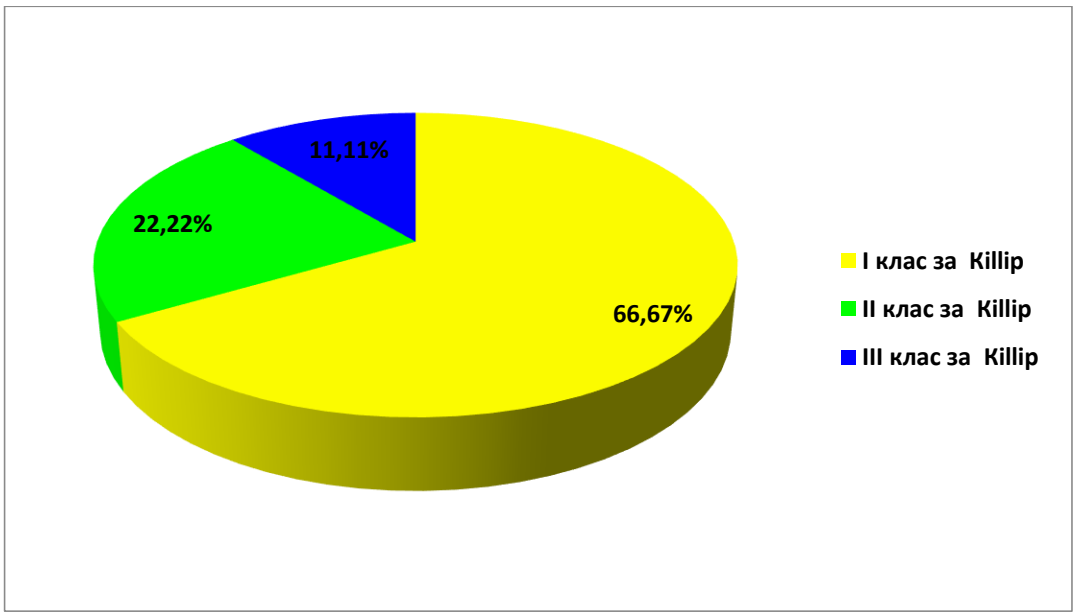

Рис. 3.8 Класи ГСН за шкалою Killip у групі 2-ого тертіля за EMAP-II у хворих за коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу

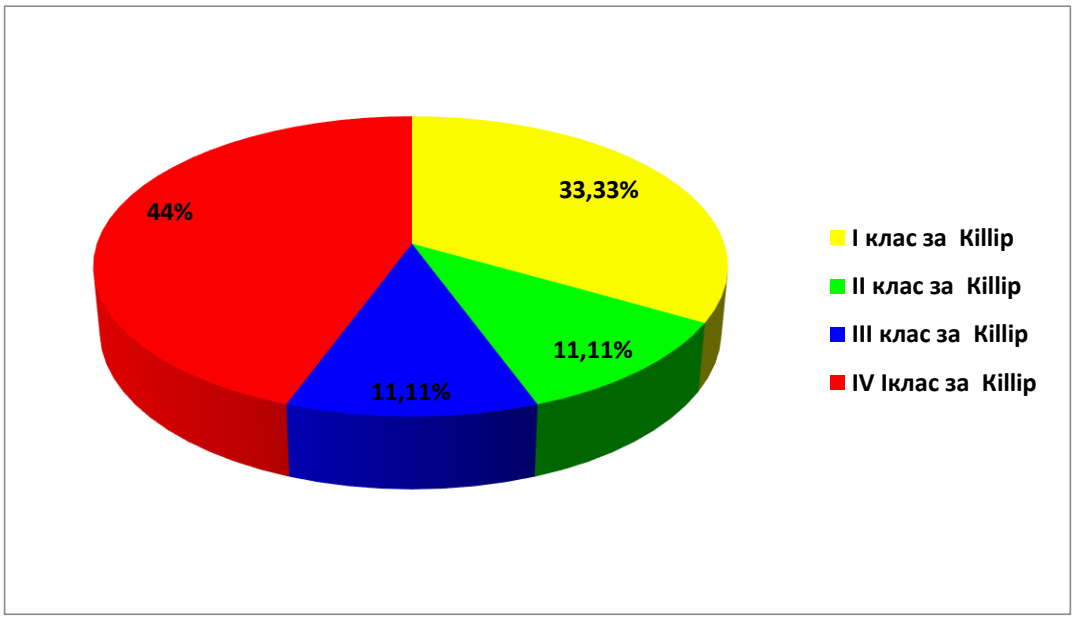

Рис. 3.9 Класи ГСН за шкалою Killip у групі 3-ого тертіля за EMAP-II у хворих за коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу

Також клас ГСН за шкалою Killip було визначено за тертілями ADMA у хворих з ГІМ та ЦД 2 типу. Дані наведено у таблиці 3.6, рис. 3.10-3.12.

Таблиця 3.6

Розподіл класів ГСН за шкалою Killip за тертілями ADMA у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу

	1-ий тертіль	2-ий тертіль	3-ій тертіль
I клас	60%	40%	55,56%
II клас	-	30%	11,11%
III клас	40%	20%	-
IV клас	-	10%	33,33%

Хворі на ГІМ з ЦД 2 типу, показник ADMA яких входив до складу 1-ого та 2-ого тертілів, в переважній більшості мали I Killip клас ГСН. Слід зазначити, що у хворих за коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу при ADMA, що відносився до 1-ого тертіля, ускладнень у вигляді IV Killip класу ГСН виявлено

не було. 10% хворих з групи 2-ого тертіля за ADMA мали IV Killip клас ГСН, що розвинувся в гострому періоду інфаркту міокарда на тлі ЦД 2 типу. При вивченні 3-ого тертіля знайдено зростання відсотку хворих з IV класом ГСН за шкалою Killip, а саме третина хворих даної когорти мала ознаки КШ.

Привертає увагу той факт, що при збільшенні рівнів ADMA до 2-ого, 3-ого тертілів з`являються випадки IV класу ГСН, а відсоток хворих з тяжким ускладненням у вигляді КШ при 3-ому тертілі ADMA сягає третини від всієї кількості хворих, що може бути використано для розрахунку прогностичного індикатора і детально проаналізовано нами у відповідному розділі.

Таким чином, хворі з виразними порушенням ендотеліальної дисфункції, оціненої за допомогою ADMA, мали високий клас ГСН з розвитком КШ, що може бути використано для виділення когорти хворих високого ризику розвитку даного загрозливого ускладнення, що детально проаналізовано у розділі, присвяченому прогностичним властивостям парамерів, що вивчаються.

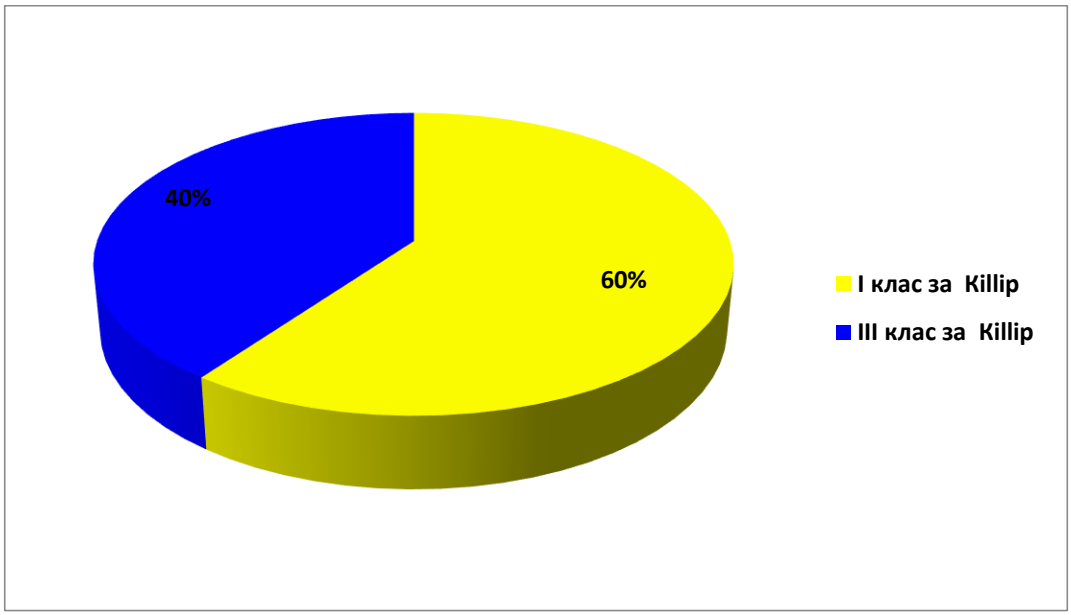

Рис. 3.10 Класи ГСН за шкалою Killip у групі 1-ого тертіля за ADMA у хворих за коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу

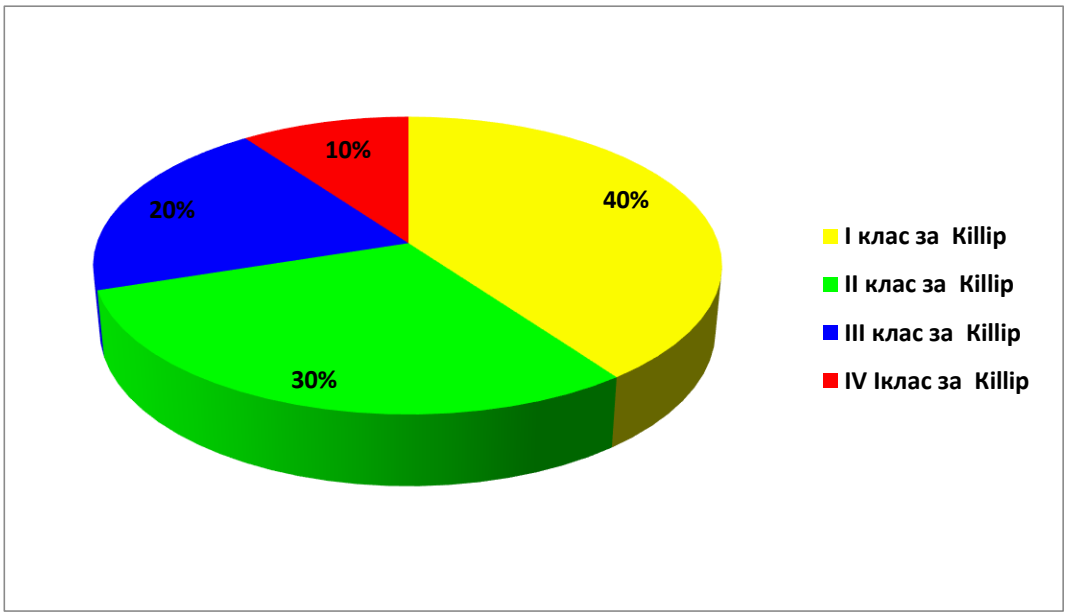

Рис. 3.11 Класи ГСН за шкалою Killip у групі 2-ого тертіля за ADMA у хворих за коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу

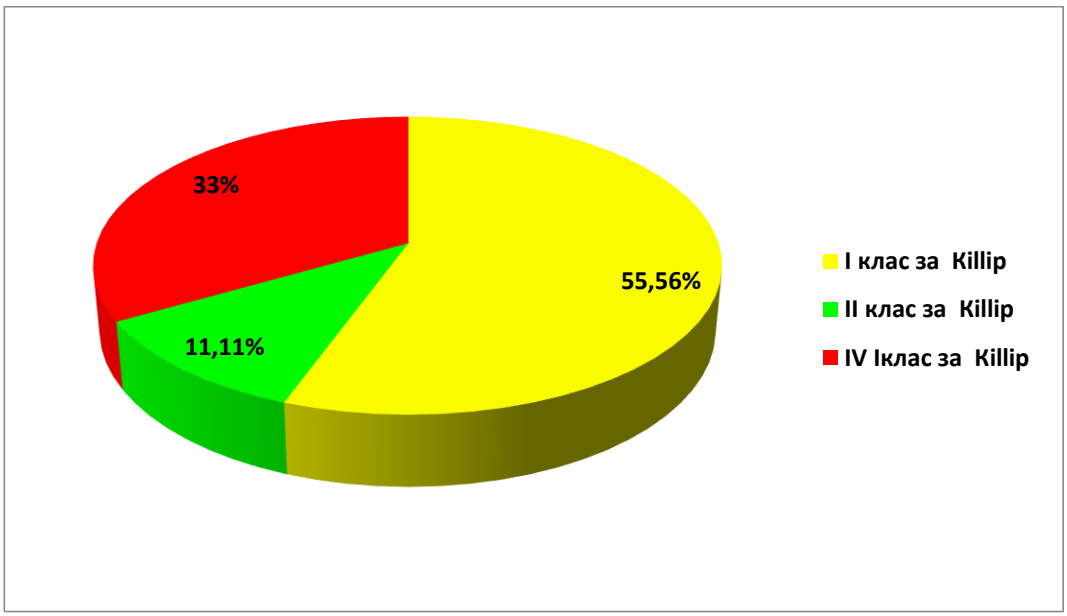

Рис. 3.12 Класи ГСН за шкалою Killip у групі 3-ого тертіля ADMA у хворих за коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу

Зважаючи на той факт, що у хворих з ЦД 2 типу діагностовано ГІМ з зубцем Q (30%) і без зубця Q (70%) (рис. 3.13), нами було вивчено зміни показника EMAP-II у хворих з трансмуралізацією ішемічних змін.

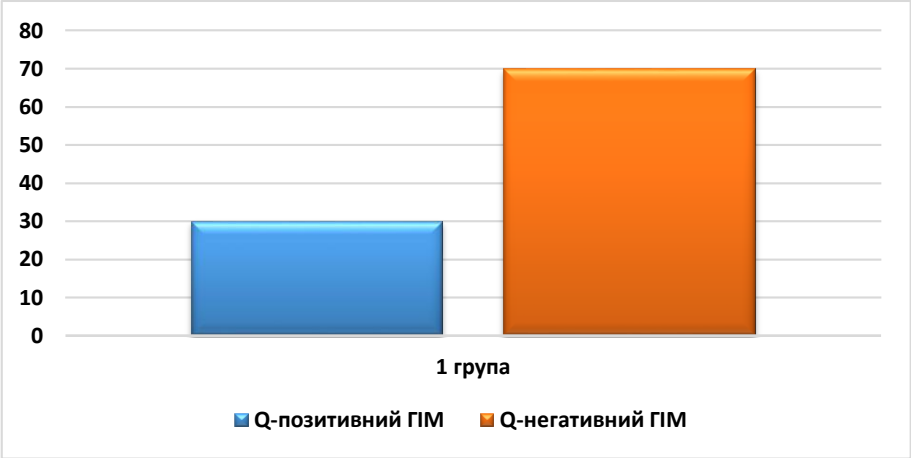

Рис. 3.13 ГІМ з зубцем Q та без зубця Q у хворих з ЦД 2 типу

Для вирішення цього питання нами було розподілено наявність Q-позитивного та Q-негативного ГІМ у хворих з ЦД 2 типу згідно з тертилями EMAP-II. Дані продемонстровано у таблиці 3.7, рис. 3.14.

Таблиця 3.7

Поширеність ГІМ з зубцем Q та без зубця Q згідно з тертілями EMAP-II у хворих з ЦД 2 типу

	1-ий тертіль	2-ий тертіль	3-ій тертіль
Q-позитивний ГІМ	36%	55,56%	100%
Q-негативний ГІМ	64%	44,44%	-

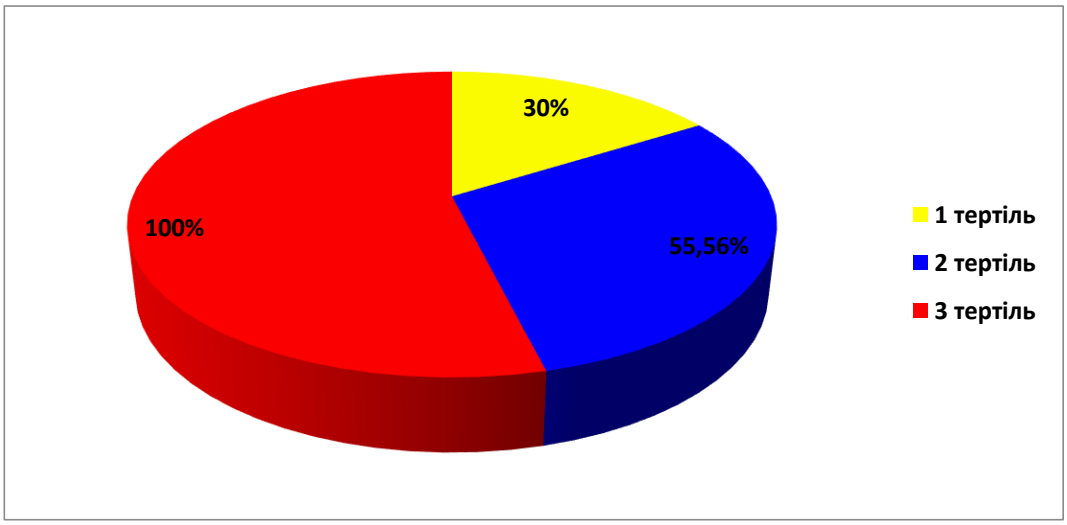

Рис. 3.14 Поширеність Q-позитивного ГІМ згідно з тертілями EMAP-II у хворих з ЦД 2 типу

Більшість хворих групи 1-ого тертіля за EMAP-II (64%) мали Q-негативний ГІМ на тлі ЦД 2 типу, а хворі групи 2-ого тертиля за EMAP-II переважно мали Q-позитивний ГІМ (трохи вище половини хворих даного тертіля). З вищепродемонстрованого можна побачити, що всі хворі, рівень EMAP-II яких відносився до групи 3-ого тертіля мали Q-позитивний ГІМ. Отримані дані можуть бути обумовлені тим фактом, що збільшення концентрації EMAP-II призводить до збільшення зони інфаркту міокарда та достовірного зниження кількості життєздатних кардіоміоцитів в періінфарктній зоні [204].

Поширеність ГІМ з зубцем Q і без зубця Q згідно з тертілями ADMA у хворих з ЦД 2 типу продемонстровано в таблиці 3.8 та на рис. 3.15. У хворих груп 1-ого та 2-ого тертілів ADMA переважали хворі на ГІМ без зубця Q на тлі ЦД 2 типу (їх відсоток складав 60 та 70% відповідно від загальної кількості випадків у певному тертілі). Значно менший відсоток знайдено щодо Q-позитивного ГІМ у хворих на ЦД за умов наявного 1-ого та 2-ого тертілів ADMA, а саме 40 та 30% відповідно. При вивченні розподілення хворих на Q-позитивний ГІМ на тлі ЦД 2 типу, які увійшли до групи 3-ого тертіля за ADMA, привертає увагу той факт, що випадки з наявним зубцем Q більш ніж у 3 рази перевищували такі для Q-негативного ГІМ (77,78% та 22,22% відповідно). Тобто високі концентрації ADMA зустрічались у хворих з трансмуральними змінами міокарда на тлі ЦД 2 типу, що може бути обумовлено його властивостями як інгібітора ендотеліальної NOS, у результаті чого не відбувається зростання вивільнення NO, тобто зменшуються вазодиляторні можливості [205, 206].

Таблиця 3.8

Поширеність ГІМ з зубцем Q та без зубця Q згідно з тертілями ADMA у хворих з ЦД 2 типу

	1-ий тертіль	2-ий тертіль	3-ій тертіль
Q-позитивний ГІМ	40%	30%	77,78%
Q-негативний ГІМ	60%	70%	22,22%

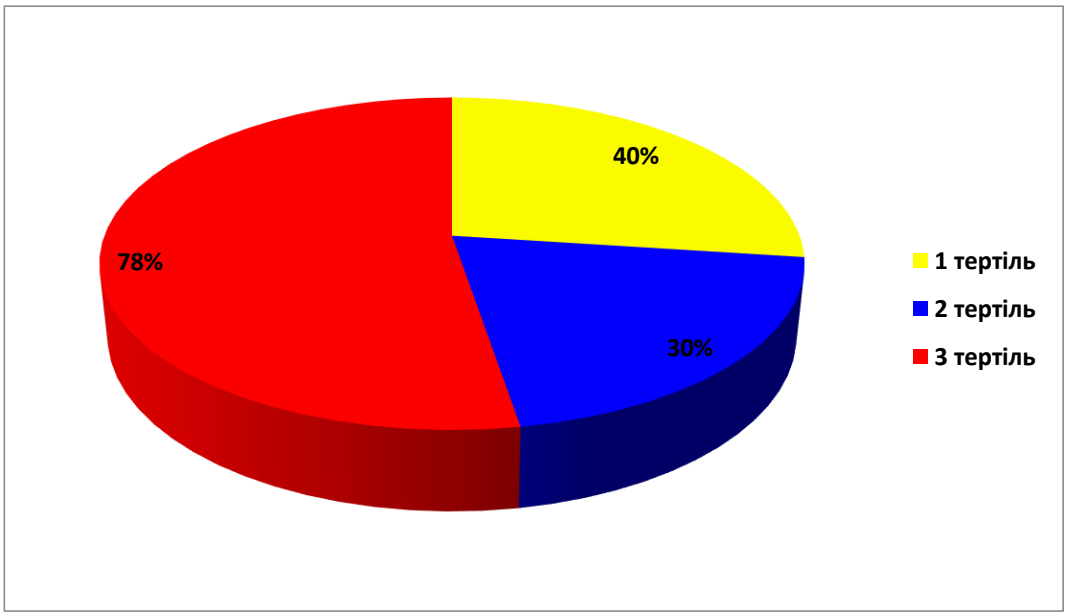

Рис. 3.15 Поширеність Q-позитивного ГІМ згідно з тертілями ADMA у хворих з ЦД 2 типу

3.2 Показники вуглеводного обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу та без нього

Як відомо, гіперглікемія, що реєструється при надходженні хворих до стаціонару, асоціюється з гіршим прогнозом у пацієнтів з ГІМ [207-210].

Інсулінорезистентність потенційно пов`язана з несприятливими серцево-судинними подіями [211].

У хворих на ЦД 2 типу, контроль глікемії є найважливішим предиктором ускладнень і смертей, пов'язаних з ЦД [212-214].

Згідно з вищезазначеним у ході дисертаційної роботи ми проаналізували середні рівні наступних показників вуглеводного обміну: глюкози, HbAc1, інсуліну, індексу HOMA-IR у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та без нього.

Базальний рівень глюкози крові (натщесерце) у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу був достовірно вищим ніж у хворих без супутнього ЦД 2 типу та в контрольній групі – 17,48±6,78 ммоль/л; 5,57±0,84 ммоль/л та 4,64±0,67 ммоль/л відповідно ($p_{1,2}$<0,00001; $p_{1,3}$<0,00001; $p_{2,3}$<0,0001), що продемонстровано на рис.3.16, 3.24 та в таблиці 3.9.

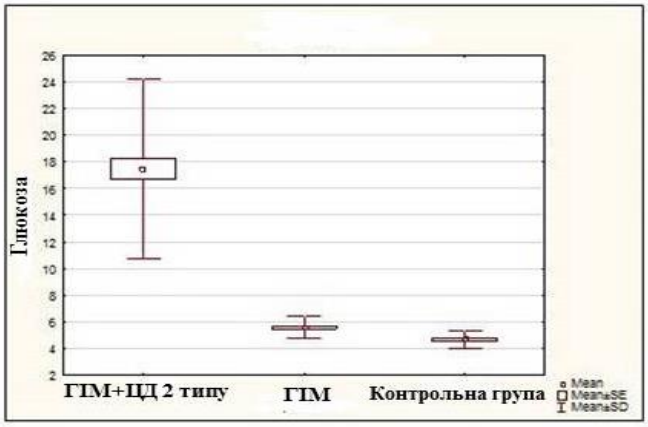

Рис. 3.16 Середні показники рівня глюкози (натщесерце) в обстежуваних групах

Тобто порушення вуглеводного обміну у вигляді ЦД 2 типу у хворих з ГІМ супроводжувалось високим середнім рівнем базальної глюкози крові у хворих. Аналіз середніх рівнів глюкози у хворих, які входили до складу 1-ої групи, за ступенями ЦД 2 типу продемонстрував наступні результати: у хворих з легкою формою ЦД 2 типу – 7,83±0,21 ммоль/л; з середньоважкою – 12,17±1,47 ммоль/л; з важкою – 23,42±4,06 ммоль/л ($p<0,00001$), що наведено на рис.3.17, 3.25 та в таблиці 3.10. Тобто знайдено більш високі рівні гіперглікемії із наростанням важкості ЦД 2 типу порівняно з легкою його формою при середньоважкій та важкій у хворих на ГІМ на 55,4% та майже у 3 рази відповідно.

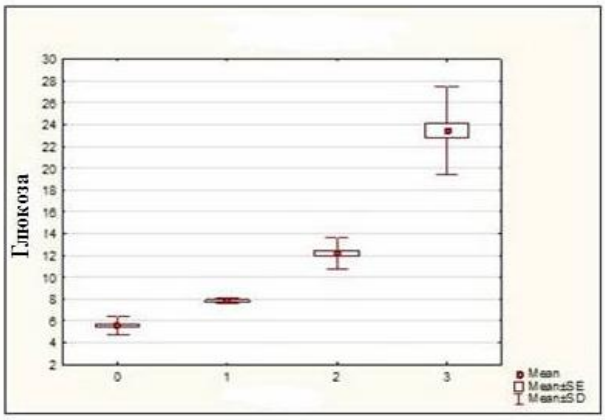

Рис. 3.17 Середні показники рівня глюкози (натщесерце) у хворих 1-ої групи за ступенями важкості ЦД 2 типу

Примітка: 0 – контрольна група; 1 – легка форма ЦД 2 типу; 2 – середньоважка форма ЦД 2 типу; 3 – важка форма ЦД 2 типу.

Проаналізовано концентрацію інсуліну у сироватці крові хворих у групах, що вивчаються. У пацієнтів на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу середній рівень базального інсуліну крові був достовірно вищим, ніж у хворих на ізольований ГІМ та в контрольній групі – 26,19±3,5 мкОД/мл; 16,08±5,08 мкОД/мл та 8,77±0,52 мкОД/мл відповідно ($p_{1,2}$<0,00001; $p_{1,3}$<0,00001; $p_{2,3}$<0,001). Дані представлено на рис. 3.18, 3.24 та в таблиці 3.9. У хворих з ізольованим ГІМ рівень інсуліну сироватки крові достовірно перевищував такий у осіб групи контролю на 83,4%. При порівнянні концентрації інсуліну у хворих на ГІМ та супутнім ЦД 2 типу з контрольною групою виявлено відмінності. За коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу інсулінемія була достовірно вищою ~ у 3 рази в порівнянні з групою контроля. Зіставлення рівнів інсуліну при ГІМ за наявності або відсутності супутнього ЦД 2 типу виявило збільшення концентрації даного показника за умов коморбідності ~ у півтори рази. Тобто у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу визначається гіперінсулінемія. У хворих на ізольований ГІМ рівень інсуліну перевищував такий у групі контролю, але залишався в межах норми.

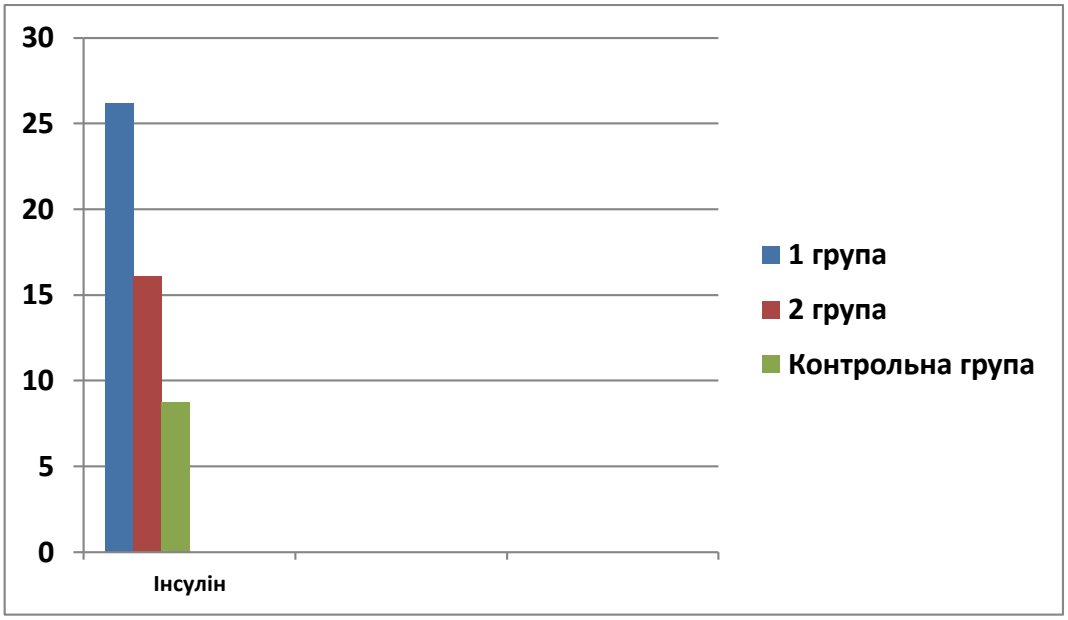

Рис. 3.18 Середні показники рівня інсуліну в обстежуваних групах

Аналіз середніх рівнів інсуліну у хворих, які входили до складу 1-ої групи, за ступенями ЦД 2 типу продемонстрував наступні результати: у хворих з легкою формою ЦД 2 типу – 20,45±0,63 мкОД/мл; з середньоважкою – 24,65±0,51 мкОД/мл; з важкою – 29,24±0,45 мкОД/мл ($p<0,00001$), що продемонстровано на рис.3.19, 3.25 та в таблиці 3.10.

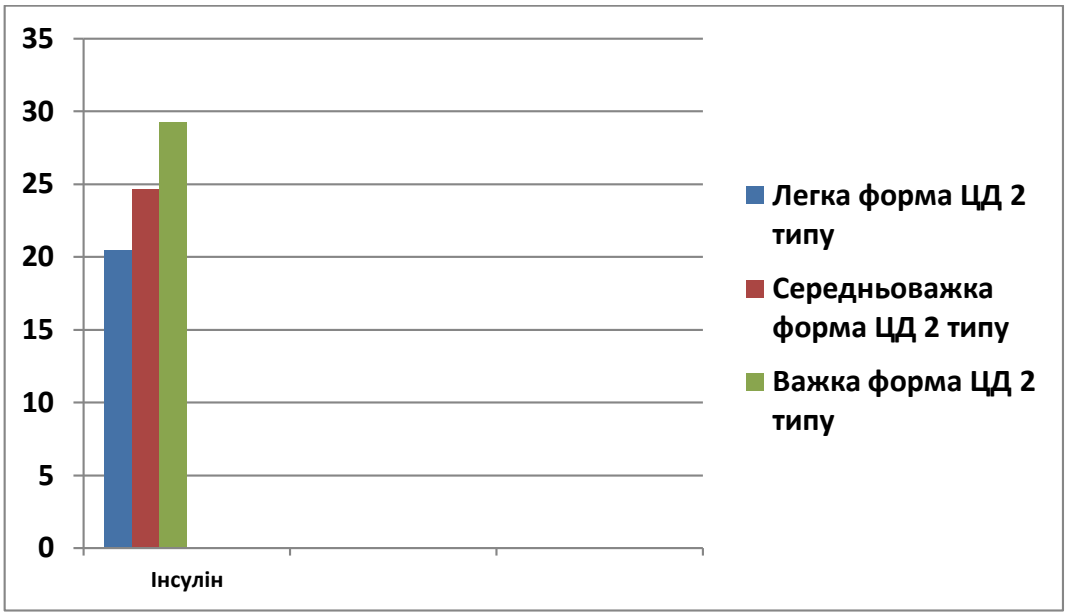

Рис. 3.19 Середні показники рівня інсуліну у хворих 1-ої групи за ступенями важкості ЦД 2 типу

Примітка: 0 – контрольна група; 1 – легка форма ЦД 2 типу; 2 – середньоважка форма ЦД 2 типу; 3 – важка форма ЦД 2 типу.

Тобто за наявності середньоважкої форми ЦД 2 типу рівень інсуліну збільшувався на 20,49% , а важкої – на 42,98 % порівняно з легкою формою ЦД 2 типу. Виразність гіперінсулінемії зростала пропорційно рівню важкості ЦД 2 типу у хворих на ГІМ.

При визначенні середнього рівня HbAc1 було виявлено наступне: у пацієнтів на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу середній рівень даного показника був достовірно вищим, ніж у хворих на ГІМ без ЦД 2 типу та в контрольній групі - 8,58±0,95 мкмоль фруктози/гНb; 5,6±0,2 мкмоль фруктози/гНb та 5,4±0,33 фруктози/гНb відповідно ($p_{1,2}<0,00001$; $p_{1,3}<0,00001$; $p_{2,3}<0,05$). Дані наведено

на рис.3.20, 3.24 та в таблиці 3.9. За коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу рівень HbAc1 перевищував такий у хворих на ізольований ГІМ й осіб групи контролю на 53 та 58% відповідно.

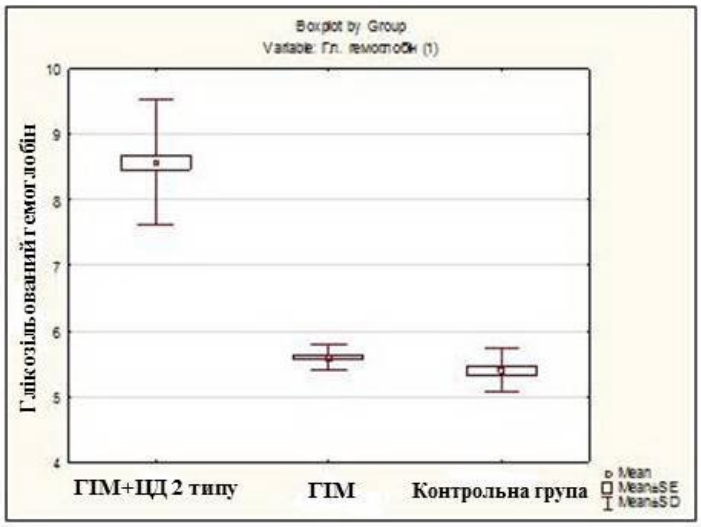

Рис. 3.20 Середні показники рівня глікозильованого гемоглобіну в обстежуваних групах

Отримані дані свідчать про те, що у хворих з ізольованим ГІМ та осіб контрольної групи HbAc1 не перевищував нормальних меж та був достовірно вищим при супутньому ЦД 2 типу.

Аналіз середніх рівнів HbAc1 у хворих, які входили до складу 1-ої групи, за ступенями ЦД 2 типу продемонстрував наступні результати: у хворих з легкою формою ЦД 2 типу – 6,88±0,1 мкмоль фруктози/гНb; з середньоважкою – 7,85±0,09 мкмоль фруктози/гНb; з важкою – 9,44±0,39 мкмоль фруктози/гНb ($p<0,00001$), що продемонстровано на рис.3.21, 3.25 та в таблиці 3.10. Тобто при зіставлені рівнів HbAc1 у хворих з середньоважкою та легкою формами знайдено зростання даного показника на 14%, а при порівнянні важкої форми та легкої – на 37%, що свідчить про зростання рівня показника, що вивчається, з прогресуванням ЦД 2 типу.

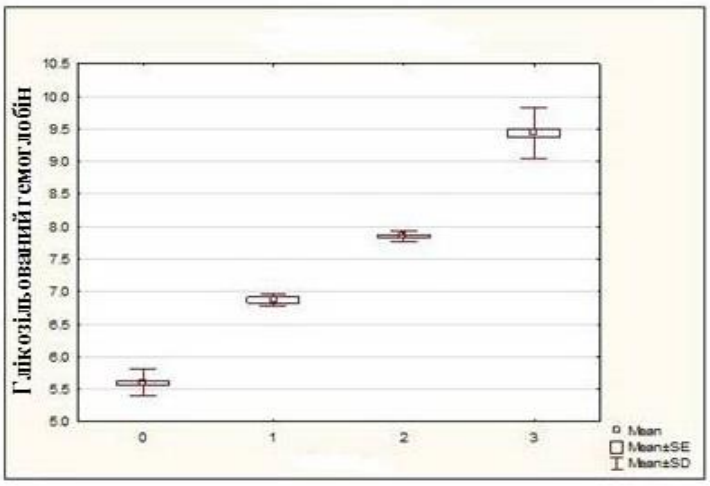

Рис. 3.21 Середні показники рівня глікозильованого гемоглобіну у хворих 1-ої групи за ступенями важкості ЦД 2 типу

Примітка: 0 – контрольна група; 1 – легка форма ЦД 2 типу; 2 – середньоважка форма ЦД 2 типу; 3 – важка форма ЦД 2 типу.

Для оцінки наявності на виразності інсулінорезистентності використано розрахунок індексу HOMA-IR. Значення індексу HOMA-IR дорівнювало 17,39±3,33 у хворих на ЦД 2 типу та ГІМ, що було достовірно вищим, ніж у хворих на ізольований ГІМ (2,48±0,39) та у осіб контрольної групи (1,81±0,27) ($p_{1,2}$<0,00001; $p_{1,3}$<0,00001; $p_{2,3}$<0,05 відповідно), у яких інсулінорезистентність була відсутня, що зображено на рис.3.22, 3.24 та в таблиці 3.9.

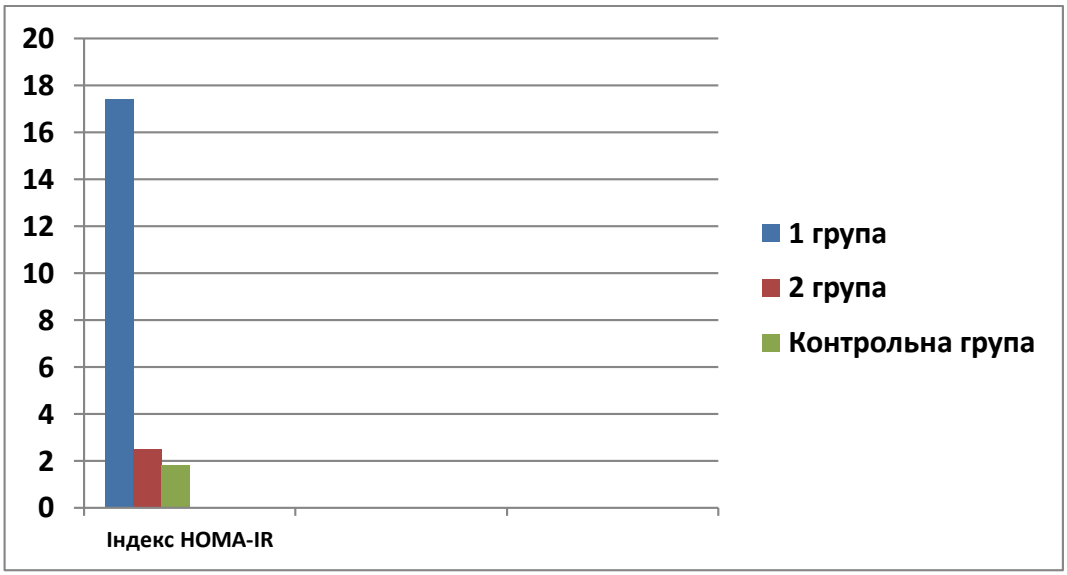

Рис. 3.22 Середні показники рівня індексу HOMA-IR в обстежуваних групах

Аналіз середніх рівнів індексу HOMA-IR у хворих, які входили до складу 1-ої групи, за ступенями ЦД 2 типу продемонстрував наступні результати: у хворих з легкою формою ЦД 2 типу – 6,67±0,28 мкмоль фруктози/гНb; з середньоважкою – 13,34±1,74 мкмоль фруктози/гНb; з важкою – 25,35±0,79 мкмоль фруктози/гНb ($p<0,00001$), що продемонстровано на рис.3.23, 3.25 та в таблиці 3.10.

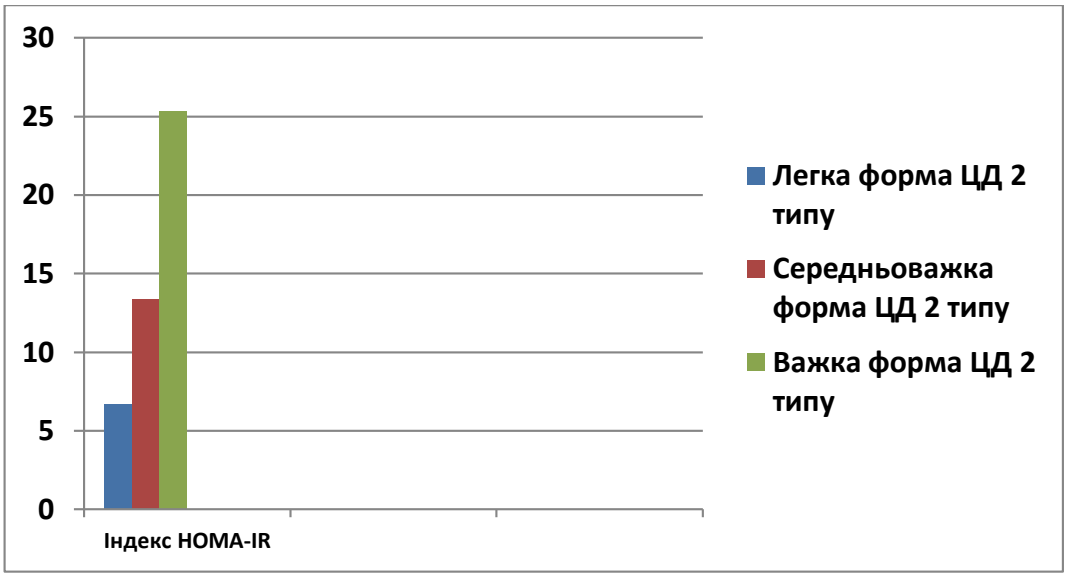

Рис. 3.23 Середні показники рівня індексу HOMA-IR у хворих 1-ої групи за ступенями важкості ЦД 2 типу

Примітка: 0 – контрольна група; 1 – легка форма ЦД 2 типу; 2 – середньоважка форма ЦД 2 типу; 3 – важка форма ЦД 2 типу.

Отже, знайдено збільшення параметра інсулінорезистентності на тлі зростання важкості ЦД 2 типу у хворих на ГІМ з максимумом при важкій формі порушення вуглеводного обміну.

Вищезазначені середні значення показників вуглеводного обміну продемонстровані в таблиці 3.9 та 3.10, рис.3.24, рис.3.25.

Таблиця 3.9

Середні значення показників вуглеводного обміну у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та без ЦД 2 типу (M±m)

Показник	1 група (ГІМ+ЦД 2 типу) (n=70)	2 група (ГІМ) (n=50)	Контрольна група (n=20)	p-value
	1	2	3	
Глюкоза крові, ммоль/л	17,48±6,78	5,57±0,84	4,64±0,67	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
Інсулін крові, мкМО/мл	26,19±3,5	16,08±5,08	8,77±0,52	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,001
Глікозильований гемоглобін, мкмоль фруктози/гНb	8,58±0,95	5,6±0,2	5,4±0,33	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,05
Індекс HOMA-IR	17,39±3,33	2,48±0,39	1,81±0,27	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,05

Примітка: $p_{1,2}$– достовірність відмінностей між показниками 1-ої та 2-ої груп; $p_{1,3}$ – достовірність відмінностей між показниками 1-ої та контрольної груп; $p_{2,3}$ – достовірність відмінностей між показниками 2-ої та контрольної груп.

Таблиця 3.10

Середні значення показників вуглеводного обміну у хворих 1-ої групи в залежності від ступеня ЦД 2 типу (M±m)

Показник	Хворі на ГІМ з легкою формою ЦД 2 типу (n=5)	Хворі на ГІМ з середньоважкою формою ЦД 2 типу (n=30)	Хворі на ГІМ з важкою формою ЦД 2 типу (n=35)	p-value
	1	2	3	
Глюкоза крові, ммоль/л	7,83±0,21	12,17±1,47	23,42±4,06	$p_{1,2}$<0,001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
Інсулін крові, мкМО/мл	20,45±0,63	24,65±0,51	29,24±0,45	$p_{1,2}$<0,005 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
Глікозильований гемоглобін, мкмоль фруктози/гНb	6,88±0,1	7,85±0,09	9,44±0,39	$p_{1,2}$<0,001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
Індекс HOMA-IR	6,67±0,28	13,34±1,74	25,35±0,79	$p_{1,2}$<0,005 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001

Примітка: $p_{1,2}$– достовірність відмінностей між показниками хворих на ГІМ з легкою та середньоважкою формами ЦД 2 типу; $p_{1,3}$ – достовірність відмінностей між показниками хворих на ГІМ з легкою та важкою формами ЦД 2 типу; $p_{2,3}$ – достовірність відмінностей між показниками хворих на ГІМ з середньоважкою та важкою формами ЦД 2 типу.

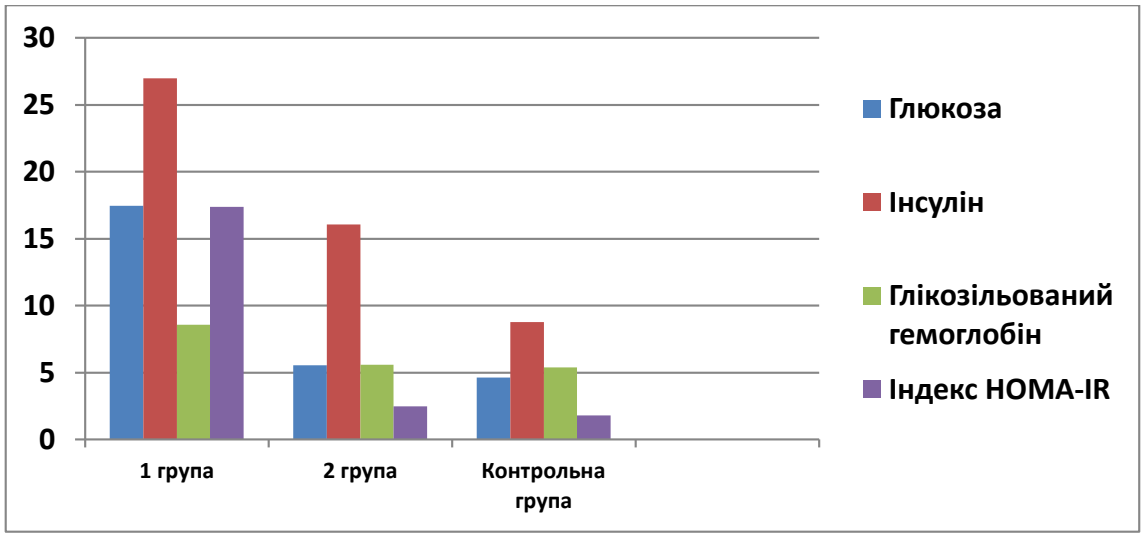

Рис. 3.24 Середні значення показників вуглеводного обміну в обстежуваних групах

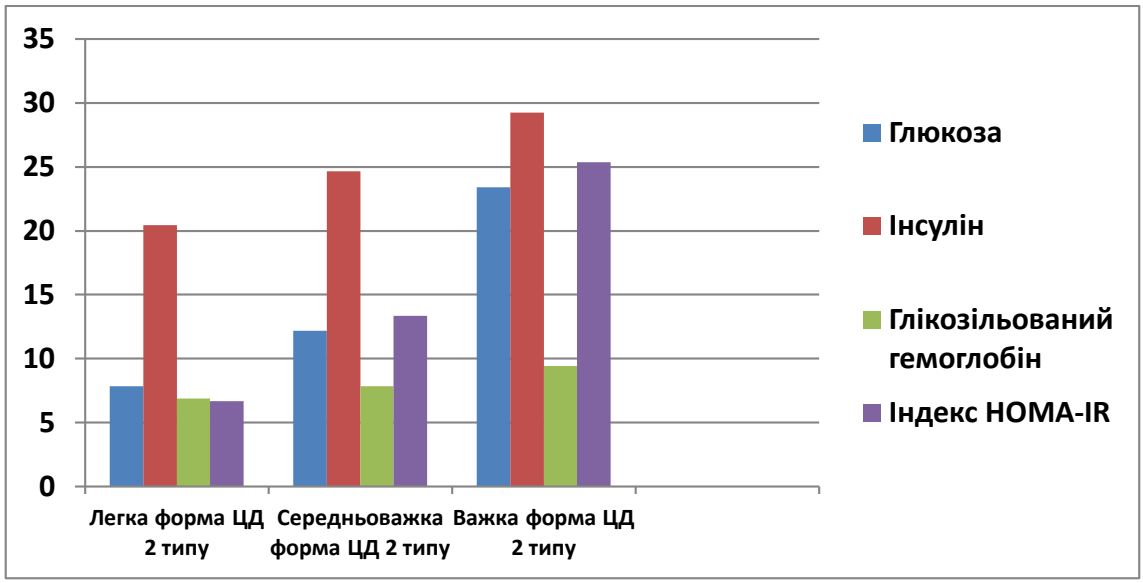

Рис. 3.25 Середні значення показників вуглеводного обміну у хворих 1-ої групи за ступенями важкості ЦД 2 типу

Отримані нами значно підвищені показники вуглеводного обміну, особливо це стосується рівнів інсуліну, індексу інсулінорезистентності HOMA-IR, обумовлені виразною декомпенсацією ЦД 2 типу у хворих на ГІМ, а також введенням інсулінотерапії таким пацієнтам в гострий період інфаркту міокарда.

3.3. Показники ліпідного обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу та без нього

Вченими доведено, що пацієнти з гіперхолестеринемією мають більш високі показники смертності за наявності ГІМ у порівнянні з хворими, які мають нормальні показники ліпідного профілю. [215-216].

На сьогоднішній день, співвідношення ТГ до ХС ЛПВЩ розглядається як новий показник інсулінорезистентності та атерогенного індексу плазми. Chen Y., Chang Z., Liu Y., Zhao Y., Fu J., Zhang Y., Liu Y., Fan Z. провели мета-аналіз, щоб оцінити зв'язок між співвідношенням ТГ/ХС ЛПВЩ та частотою серцево-судинних подій у загальній популяції. За результатами дослідження було визначено, що підвищене співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ пов'язане з підвищеним ризиком серцево-судинних подій у популяції [217].

Враховуючі вищезазначене, в ході дисертаційної роботи нами були проаналізовані середні показники ліпідного обміну крові: ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ сироватки крові та КА у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та без нього.

У хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу середній рівень ЗХС був достовірно вищим, ніж у хворих на ізольований ГІМ та в контрольній групі - 7,1±1,05 ммоль/л; 5,45±0,65 ммоль/л та 2,47±0,42 ммоль/л відповідно ($p_{1,2}$<0,00001; $p_{1,3}$<0,00001; $p_{2,3}$<0,00001). Дані наведено в таблиці 3.11 та на рис. 3.26. Так за коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу концентрація ЗХС була більшою у 2,9 рази при зіставленні з групою контролю. У групі хворих на ізольований ГІМ рівень ЗХС був вищій у 2,2 рази порівняно з контрольною групою. Треба відмітити, що у хворих на ГІМ за умов супутнього ЦД 2 типу концентрація ЗХС збільшувалась на 30,3%, порівняно з хворими, які мали ізольований ГІМ.

У хворих 1-ої групи, до якої увійшли хворі за коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу, рівень ХС ЛПНЩ був достовірно вищим, ніж у хворих 2-ої, представленої хворими на ізольований ГІМ, та контрольної груп – 4,63±1,07 ммоль/л; 3,04±0,65 ммоль/л та 0,29±0,22 ммоль/л відповідно ($p_{1,2}$<0,00001, $p_{1,3}$<0,00001, $p_{2,3}$<0,00001). Концентрація ХС ЛПНЩ у хворих на ізольований ГІМ була достовірно вищою при зіставленні 7 (3,04±0,65 ммоль/л проти 0,29±0,22 ммоль/л, $p_{2,3}$<0,00001). Порівняння рівнів ХС ЛПДНЩ у групах, що вивчаються, також виявило відмінності. Середній рівень ХС ЛПДНЩ у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу був достовірно вищим, ніж у осіб контрольної групи (0,64±0,1 ммоль/л проти 0,24±0,08 ммоль/л, $p_{1,3}$<0,00001). При ізольованому ГІМ середній рівень ХС ЛПДНЩ також продемонстрував вищий результат в порівнянні з групою контролю (0,47±0,08 ммоль/л проти 0,24±0,08 ммоль/л, $p_{2,3}$<0,00001). За наявності коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу концентрація ХС ЛПДНЩ перевищувала таку у хворих на ізольований ГІМ (0,64±0,1 ммоль/л порівняно з 0,47±0,08 ммоль/л, $p_{1,2}$<0,00001). Результати продемонстровано в таблиці 3.11 та рис. 3.26.

Таблиця 3.11

Середні значення показників ліпідного обміну у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та без нього (M±m)

Показник	1 група (ГІМ+ЦД 2 типу) (n=70)	2 група (ГІМ) (n=50)	Контрольна група (n=20)	P
	1	2	3	
ЗХС, ммоль/л	7,1 ± 1,05	5,45 ± 0,65	2,47 ± 0,42	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,63 ± 1,07	3,04 ± 0,65	0,29 ± 0,22	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,64 ± 0,1	0,47 ± 0,08	0,24 ± 0,08	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,05 ± 0,21	1,41 ± 0,18	1,63 ± 0,16	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
ТГ, ммоль/л	3,14 ± 048	2,09 ± 0,57	1,14± 0,39	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
КА	6,29 ±2,92	2,98±0,86	0,52±0,21	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,000001

Примітка: $p_{1,2}$– достовірність відмінностей між показниками 1-ої та контрольної груп; $p_{2,3}$ – достовірність відмінностей між показниками 2-ої та контрольної груп; $p_{1,3}$ – достовірність відмінностей між показниками 1-ої та 2-ої груп.

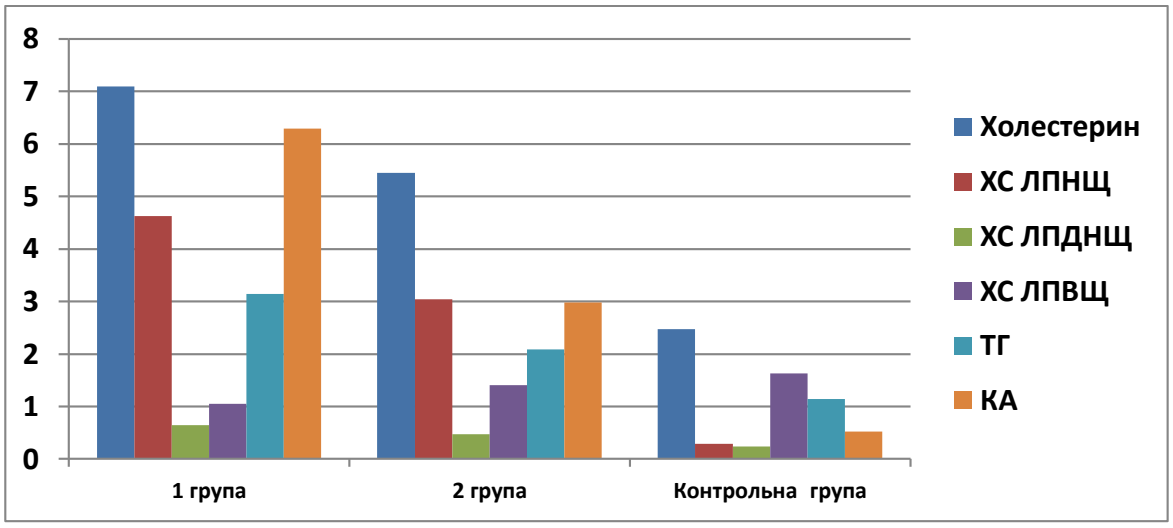

Рис. 3.26 Середні значення показників ліпідного обміну в обстежуваних групах

Що стосується аналізу показника ХС ЛПВЩ, то його середній рівень у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу достовірно знижувався порівняно з концентрацією цього параметра у осіб контрольної групи (1,05±0,21 ммоль/л проти 1,63±0,16 ммоль/л, $p_{1,3}<0,00001$). У хворих на ізольований ГІМ середня концентрація ХС ЛПВЩ була також нижчою, ніж у осіб групи контролю (1,41±0,18 ммоль/л та 1,63±0,16 ммоль/л, $p_{2,3}<0,00001$). Зіставлення рівнів ХС ЛПВЩ також проведено між групою хворих за умов коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу з хворими на ізольований ГІМ. У хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу порівняно з хворими без ЦД 2 типу рівень ХС ЛПВЩ знижувався та був на рівні 1,05±0,21 ммоль/л проти 1,41±0,18 ммоль/л, різниці достовірні ($p_{1,2}<0,00001$). Середній рівень ТГ у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу був достовірно вищим ніж у хворих на ГІМ без супутнього ЦД 2 типу та в контрольній групі – 3,14±0,48 ммоль/л; 2,09±0,57 ммоль/л та 1,14±0,39 ммоль/л відповідно ($p_{1,2}<0,00001$, $p_{1,3}<0,00001$, $p_{2,3}<0,00001$). У хворих на ізольований ГІМ рівень даного параметра також був достовірно вищим, ніж у осіб групи контролю (2,09±0,57 ммоль/л та 1,14±0,39 ммоль/л відповідно, $p_{2,3}<0,00001$). Дані наведено в таблиці 3.11.

Знайдено достовірне зростання рівня КА у хворих за коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу порівняно з рівнем даного параметра у осіб контрольної групи - 6,29±2,92 та 0,52±0,21 відповідно, $p_{1,3}<0,00001$). У хворих на ізольований ГІМ середній показник КА був достовірно вищим, ніж у групі контролю (2,98±0,86 та 0,52±0,21 відповідно, $p_{2,3}<0,00001$). Середній рівень КА у хворих за коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу був достовірно вищим при зіставленні з хворими, які мали ізольований ГІМ (6,29±2,92 проти 2,98±0,86 відповідно, $p_{1,2}<0,00001$). Проаналізовано зміни параметрів ліпідограми у хворих за коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу з залежності від форми важкості останнього. Результати представлено в таблиці 3.12 та рис. 3.27.

Таблиця 3.12

Середні значення показників ліпідного обміну у хворих 1-ої групи в залежності від ступеня ЦД 2 типу(M±m)

Показник	Хворі на ГІМ з легкою формою ЦД 2 типу (n=5)	Хворі на ГІМ з середньоважкою формою ЦД 2 типу (n=30)	Хворі на ГІМ з важкою формою ЦД 2 типу (n=35)	p
	1	2	3	
ЗХС, ммоль/л	5,54±0,31	6,64±0,29	7,74±1,11	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,14±0,37	4,16±0,3	5,27±1,14	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,46±0,03	0,59±0,05	0,72±0,06	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,39±0,04	1,18±0,1	0,88±0,14	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
ТГ, ммоль/л	2,24±0,15	2,88±0,26	3,5±0,3	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
КА	2,99±0,32	4,7±0,73	8,23±3,08	$p_{1,2}$<0,005 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001

Примітка: $p_{1,2}$– достовірність відмінностей між показниками хворих на ГІМ з легкою та середньоважкою формами ЦД 2 типу; $p_{1,3}$ – достовірність відмінностей між показниками хворих на ГІМ з легкою та важкою формами ЦД 2 типу; $p_{2,3}$ – достовірність відмінностей між показниками хворих на ГІМ з середньоважкою та важкою формами ЦД 2 типу.

Аналіз середніх рівнів ЗХС у хворих, які входили до складу 1-ої групи, за ступенем ЦД 2 типу продемонстрував наступні результати: у хворих з

легкою формою ЦД 2 типу – 5,54±0,31 ммоль/л; з середньоважкою – 6,64±0,29 ммоль/л; з важкою – 7,74±1,11 ммоль/л ($p<0,00001$). Тобто при важкій формі рівень даного показника був достовірно вищим на 39%, а при середньотяжкій формі – на 19,9% порівняно з легкою формою. Подібні результати були отримані щодо ХС ЛПНЩ, рівень якого був достовірно вищим при важкій формі при зіставленні з легкою формою (5,27±1,14 та 3,14±0,37ммоль/л відповідно, $p<0,00001$), а також при середньоважкій при порівнянні з легкою формою ЦД 2 типу (4,16±0,3 та 3,14±0,37ммоль/л відповідно, $p<0,00001$) у хворих на ГІМ. Аналіз середніх рівнів ХС ЛПДНЩ у хворих, які входили до складу 1-ої групи, за ступенем ЦД 2 типу продемонстрував наступні результати: перевищення рівнів даного показника при важкій формі порівняно з легкою (0,72±0,06 та 0,46±0,03 ммоль/л відповідно, $p<0,00001$) та середньоважкій порівняно з легкою формою ЦД 2 типу (0,59±0,05 ммоль/л проти 0,46±0,03 ммоль/л, $p<0,00001$). Аналіз середніх рівнів ТГ у хворих на ГІМ за ступенями ЦД 2 типу виявив, що у хворих з важкою формою ЦД 2 типу рівень даного показника був достовірно вищим, ніж при легкій формі ЦД 2 типу (3,5±0,3 ммоль/л проти 2,24±0,15 ммоль/л, $p<0,00001$), з середньоважкою – достовірно вищим, ніж при легкій (2,88±0,26 ммоль/л та 2,24±0,15 ммоль/л відповідно, $p_{2,3}<0,00001$). Рівні КА за коморбідності ГІМ та ЦД були вищими при порівнянні легкої форми (2,99±0,32) з важкою (8,23±3,08) та з середньоважкою формами (4,7±0,73) ($p<0,00001$). Аналіз середніх рівнів ХС ЛПВЩ у хворих, які входили до складу 1-ої групи, за ступенем ЦД 2 типу продемонстрував наступні результати: у хворих з легкою формою ЦД 2 типу – 1,39±0,04 ммоль/л; з середньоважкою – 1,18±0,1 ммоль/л; з важкою формою – 0,88±0,14 ммоль/л ($p<0,00001$). Тобто у хворих з легкою формою ЦД 2 типу при наявному ГІМ середній рівень ХС ЛПВЩ достовірно збільшувався порівняно з тяжкою і середньоважкою формами ЦД 2 типу.

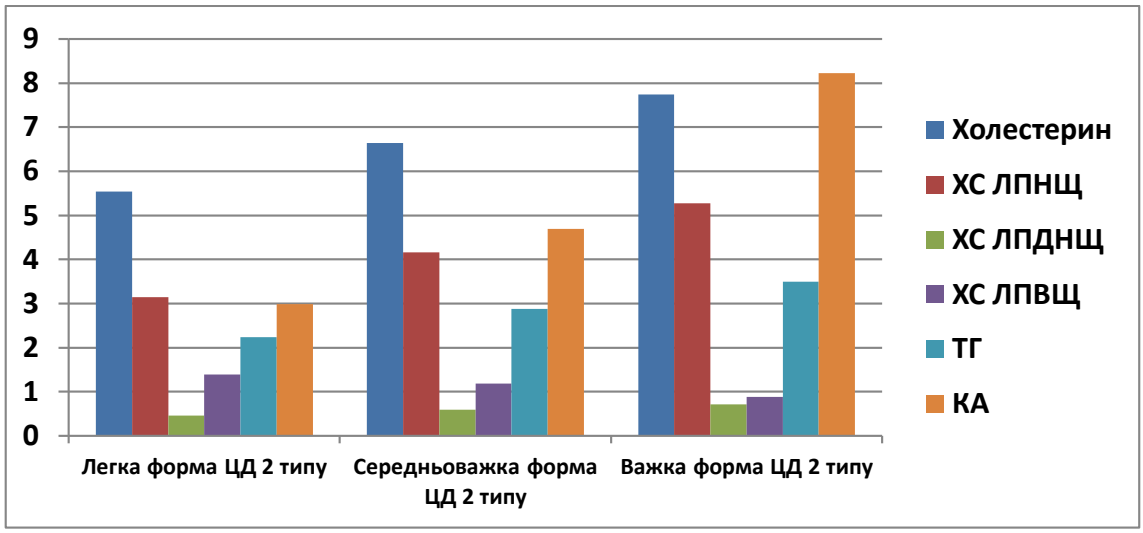

Рис. 3.27 Середні значення показників ліпідного обміну у хворих 1-ої групи за ступенями важкості ЦД 2 типу

Отримані результати свідчать про порушення ліпідного обміну за рахунок підвищення атерогенних фракцій холестерину у хворих на ГІМ, особливо при наявності супутнього ЦД 2 типу, а також зростанні важкості останнього, що супроводжується зниженням антиатерогенних фракцій. Такі дані можуть бути обумовлені тим фактом, що в умовах інсулінорезистентності з розвитком компенсаторної гіперінсулінемії спостерігається збільшення секреції ХС ЛПДНЩ, ТГ у печінці як результат високих концентрацій вільних жирних кислот [218].

3.4 Середній рівень маркеру ураження міокарда (тропоніну I) у хворих на гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу та без нього

Серійні вимірювання серцевого тропоніну рекомендовані міжнародними рекомендаціями для діагностики ГІМ з 2000 року [219].

Підвищення рівня тропоніну, незалежно від наявності симптомів, тісно пов’язане з підвищеним ризиком короткострокової та довгострокової захворюваності та смертності [220-221].

У ході дисертаційної роботи був визначений середній рівень тропоніну I в обстежуваних групах. Середній рівень цього показника у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу був достовірно вищим ніж у хворих на ГІМ без супутнього

ЦД 2 типу та в контрольній групі – 4,89±2,46 нг/мл; 2,67±2,06 нг/мл та 0,06±0.04 нг/мл відповідно ($p_{1,2}$<0,00001; $p_{1,3}$<0,00001; $p_{2,3}$<0,00001), що продемонтровано в табл. 3.13 та на рис.3.28.

Таблиця 3.13

Середні значення рівня тропоніну І у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та без нього (M±m)

Показник	1 група (ГІМ+ЦД 2 типу) (n=70)	2 група (ГІМ) (n=50)	Контрольна група (n=20)	p
	1	2	3	
Тропонін І, нг/мл	4,89±2,46	2,67±2,06	0.06±0.04	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001

Примітка: p_{1-2}– достовірність відмінностей між показниками 1-ої та контрольної груп; p_{2-3} – достовірність відмінностей між показниками 2-ої та контрольної груп; p_{1-3} – достовірність відмінностей між показниками 1-ої та 2-ої груп.

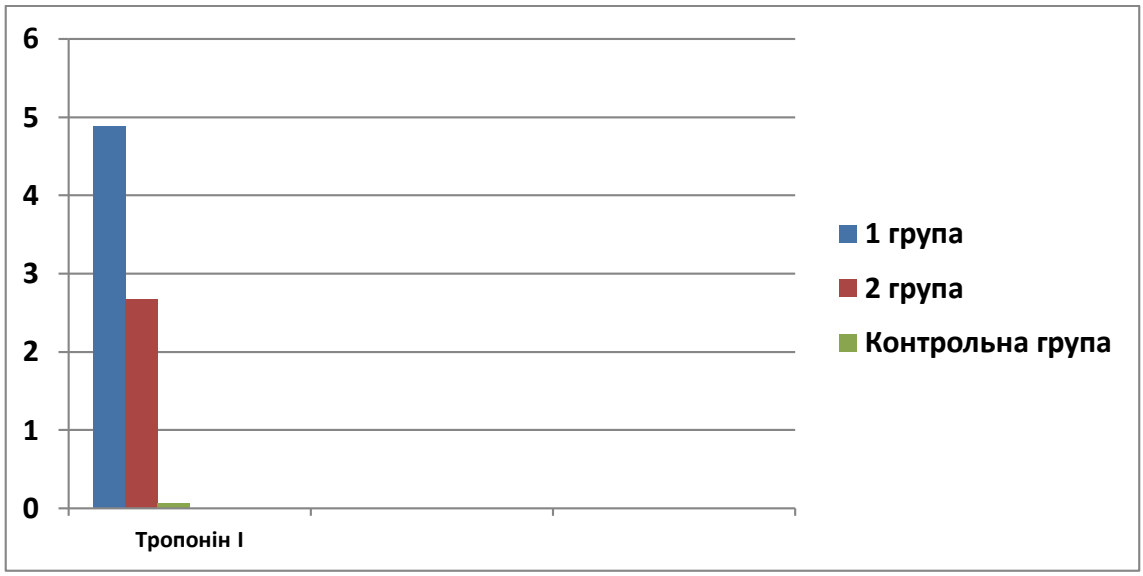

Рис. 3.28 Середні значення рівня тропоніну І в обстежуваних групах

В ході дисертаційної роботи було проаналізовано середній рівень тропоніну І у хворих з супутнім ЦД 2 типу за ступенями ЦД: у хворих з легкою формою ЦД 2 типу цей показник дорівнював – 1,53±1,03 нг/мл; з

середньоважкою – 2,93±1,91 нг/мл; з важкою –7,04±5,21 нг/мл (p<0,00001), що продемонстровано в табл. 3.14 та на рис.3.29.

Таблиця 3.14

Середні значення рівня тропоніну І у хворих 1-ої групи в залежності від ступеня ЦД 2 типу (M±m)

Показник	Хворі на ГІМ з легкою формою ЦД 2 типу (n=5)	Хворі на ГІМ з середньоважкою формою ЦД 2 типу (n=30)	Хворі на ГІМ з важкою формою ЦД 2 типу (n=35)	p
	1	2	3	
Тропонін І, нг/мл	1,53±1,03	2,93±1,91	7,04±5,21	$p_{1,2}$<0,005 $p_{1,3}$<0,005 $p_{2,3}$<0,00001

Примітка: $p_{1,2}$– достовірність відмінностей між показниками хворих на ГІМ з легкою та середньоважкою формами ЦД 2 типу; $p_{1,3}$ – достовірність відмінностей між показниками хворих на ГІМ з легкою та важкою формами ЦД 2 типу; $p_{2,3}$ – достовірність відмінностей між показниками хворих на ГІМ з середньоважкою та важкою формами ЦД 2 типу.

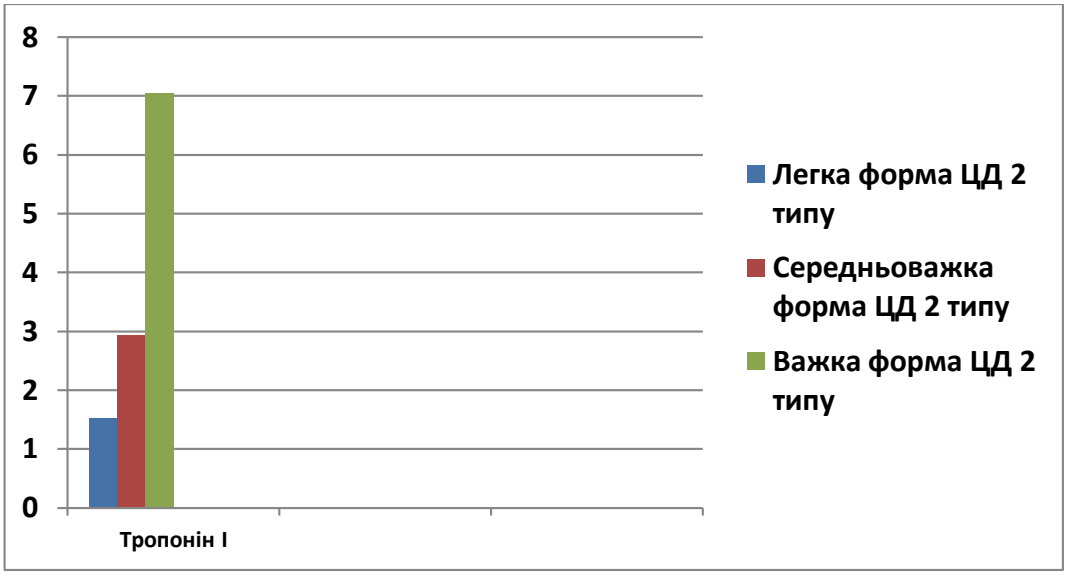

Рис. 3.29 Середні значення рівня тропоніну І у хворих 1-ої групи за ступенями важкості ЦД 2 типу

Тобто достовірне зростання рівня маркера ураження міокарда тропоніну І знайдено у хворих за умов коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу порівняно з особами на ізольованим ГІМ, і його зростання супроводжувало збільшення важкості метаболічних порушень у форм ЦД 2 типу. Рівень тропоніну І був прямо пропорційним ступеню важкості ЦД 2 типу. Отримані дані можуть бути обумовлені розвитком вісцеральної нейропатії [222], що запобігало ранньому зверненню за медичною допомогою за наявності супутнього ЦД 2 типу внаслідок зниженого порогу больової чутливості, а також глюкозотоксичністю по відношенню до параметрів ендотеліальної дисфункції, а саме до EMAP-II, що стало причиною більш тяжкого ішемічного ураження міокарда за рахунок EMAP-опосередкованої регуляції VEGF (Vascular endothelial growth factor) [204].

Висновки розділу 3:

1. У хворих на ГІМ та ЦД 2 типу знайдено більш високі рівні маркерів ендотеліальної дисфункції (EMAP-II та ADMA) порівняно як з хворими на ізольованим ГІМ (у 1,66 та 2,52 рази відповідно), так і з особами групи контролю (у 4,1 та 9,2 рази відповідно). Виявлено гіперконцентрації EMAP-II та ADMA у хворих з наростанням тяжкості ЦД 2 типу, при розвитку ГСН та при трансмуралізації зони ураження міокарда. Високі рівні EMAP-II та ADMA були пов’язані з високим ризиком смертності у гострому і віддаленому періоді інфаркту міокарда, визначаеному за шкалою GRACE.

2. За коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу збільшувалась концентрація параметрів вуглеводного обміну за рахунок рівнів глікемії, інсулінемії, HbAc1 й індексу інсулінорезистентності HOMA-IR. Виразність отриманих змін залежала від тяжкості ЦД 2 типу у хворих на ГІМ.

3. У хворих на ГІМ та ЦД 2 типу рівні параметрів ліпідного обміну, а саме рівень ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ, КА були вищими, а ХС ЛПВЩ – нижчим, порівняно з хворими на ізольований ГІМ та з особами групи контролю.

4. Рівень тропоніну І у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу був вищим, ніж при ізольованому ГІМ, ніж у осіб контрольної групи та залежав від тяжкості метаболічних порушень.

Результати розділу 3 висвітлено у наступних публікаціях:

1. Feldman D.A. Prognostics of complicated course of acute myocardial infarction with concomitant type 2 diabetes mellitus based on use of endothelial monocyte activating polypeptide-II. / D.A. Feldman, N.G. Ryndina, P.G. Kravchun, I.M. Dobrovolska // Official journal of the Polish Medical Association «Wiadomosci Lekarskie». Volume LXXV, issue 1 part 1.– 2022. – C. 65-69. Poland, January, 2022.

2.Фельдман Д.А. Маркери ендотеліальної дисфункції як предиктори ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. / Д.А.Фельдман, Н.Г.Риндіна, П.Г.Кравчун // Український журнал медицини, біології та спорту. Том 5 №6 (28). Миколаїв, Україна, 12 листопада 2020 р. С. 195-201.

3. Feldman D.A. Interaction of asymmetric dimethylarginine, troponin I level and diabetes mellitus 2 type severity in patients with acute myocardial infarction. / D.A.Feldman, N.G.Ryndina // Asian Journal of Health Sciences. №8 (2):44 – 2022.– С. 1-10. Vietnam, 30 November 2022.

4. Фельдман Д.А. Клінічне значення рівню асиметричного диметиларгініну у хворих на гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу. / Д.А.Фельдман // «Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення». Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої дню науки. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор`єва НАМН України». Харків, Україна, 21 травня 2021 р.С.51.

5. Фельдман Д.А. Диагностическая роль маркеров эндотелиальной дисфункции у лиц с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным

диабетом 2 типа. / Д. А. Фельдман // Сборник материалов I Международной дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Future perspectives of science and education», посвящённой Году молодёжи Республики Казахстан. Актобе, Казахстан, 16-17 мая 2019 р. С. 138.

6. Фельдман Д. А. Маркери ендотеліальної дисфункції та їх прогностичне значення щодо перебігу ішемічної хвороби серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. / Д. А. Фельдман // «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Дев'ятнадцяті Данилевські читання). Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України». Харків, Україна, 27-28 лютого 2020 р. С. 174-175.

7. Фельдман Д.А. Рівень асиметричного диметиларгініну у хворих на гострий інфаркт міокарда в залежності від наявності чи відсутності цукрового діабету 2 типу. / Д.А.Фельдман, Н.Г.Риндіна // «Щорічні терапевтичні читання». Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Харків, Україна, 22 квітня 2021 р. С. 159.

РОЗДІЛ 4
ПОКАЗНИКИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ЗА НАЯВНОСТІ АБО ВІДСУТНОСТІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

У ході дисертаційної роботи нами були проаналізовані ехокардіографічні параметри у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу та без нього: КДО, КСО, КДР, КСР, ФВ, ТЗСЛШ, ТМШП, розмір ЛП, розмір аорти, УО.

При порівнянні показників кардіогемодинаміки у хворих за коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу з особами групи контролю знайдено відмінності. У хворих на ГІМ з ЦД 2 типу рівень КСР був вищим, ніж у осіб групи контролю в 1,93 рази (4,66±0,62 проти 2,41±0,32 см, $p<0,00001$). Рівень КДР у хворих за коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу також був вищим порівняно з контрольною групою у 1,63 рази (5,74±0,6 см та 3,55±0,58 см відповідно, $p<0,00001$). Розмір ЛП при ГІМ та ЦД 2 типу достовірно перевищував такий порівняно з групою контролю (4,07±0,31 см та 3,19±0,15 см відповідно, $p<0,00001$). Подібні зміни були виявлені щодо параметрів КДО та КСО, які достовірно перевищували такі у осіб контрольної групи у 3,04 та 4,8 рази відповідно (165,85±36,22 мл проти 54,54±21,48 мл, $p<0,00001$; 104,57±28,86 мл проти 21,69±7,49 мл відповідно, $p<0,00001$). За параметром ФВ, який відображає систолічну функцію ЛШ, знайдено такі відмінності: за наявності ГІМ та ЦД 2 типу рівень ФВ істотно знижувався при зіставленні з групою контролю (37,51±6,27% та 56,75±7,22% відповідно, $p<0,00001$). ТЗСЛШ та ТМШП за коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу були більшими на 28% та 11,5% відповідно, ніж у контрольній групі (1,37±0,13 см проти 1,07±0,08 см, $p<0,00001$ та 1,26±0,11 см проти 1,13±0,08 см відповідно, $p<0,00001$). Середній розмір аорти у хворих 1-ої групи дорівнював 3,39±0,27 см та достовірно перевищував цей розмір у осіб контрольної групи (2,97±0,16 см, $p<0,00001$).

Таблиця 4.1

Середні значення показників кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та без нього (M±m)

Показник	1 група (ГІМ+ЦД 2 типу) (n=70)	2 група (ГІМ) (n=50)	Контрольна група (n=20)	P
	1	2	3	
КДО, мл	165,86 ± 36,22	133,44 ± 27,19	54,54 ± 21,48	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
КСО, мл	104,57 ± 28,86	77,93 ±21,56	21,69 ± 7,49	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
КДР, см	5,74 ± 0,6	5,22 ± 0,49	3,55 ± 0,58	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
КСР, см	4,66 ± 0,62	4,11 ± 0,52	2,41 ± 0,32	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
ФВ,%	37,51 ± 6,27	42,9 ± 7,45	56,75± 7,22	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
ТЗСЛШ, см	1,37 ±0,13	1,32±0,13	1,07±0,08	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,000001
ТМШП, см	1,26 ± 0,11	1,27 ± 0,11	1,13± 0,08	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
ЛП, см	4,07 ±0,31	3,75±0,46	3,19±0,15	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,000001
Аорта, см	3,39 ± 0,27	3,3 ± 0,22	2,97± 0,16	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
УО, мл	60,27 ±13,3	57,01±10,72	28,39±12,38	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,000001

Примітка: $p_{1,2}$– достовірність відмінностей між показниками 1-ої та контрольної груп; $p_{2,3}$ – достовірність відмінностей між показниками 2-ої та контрольної груп; $p_{1,3}$ – достовірність відмінностей між показниками 1-ої та 2-ої груп.

УО хворих за коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу дорівнював 60,27±13,3 мл та був вищим, ніж у осіб контрольної групи 28,39±12,38 мл (p<0,00001). Вищезазначені дані наведені в таблиці 4.1 та на рис. 4.1.

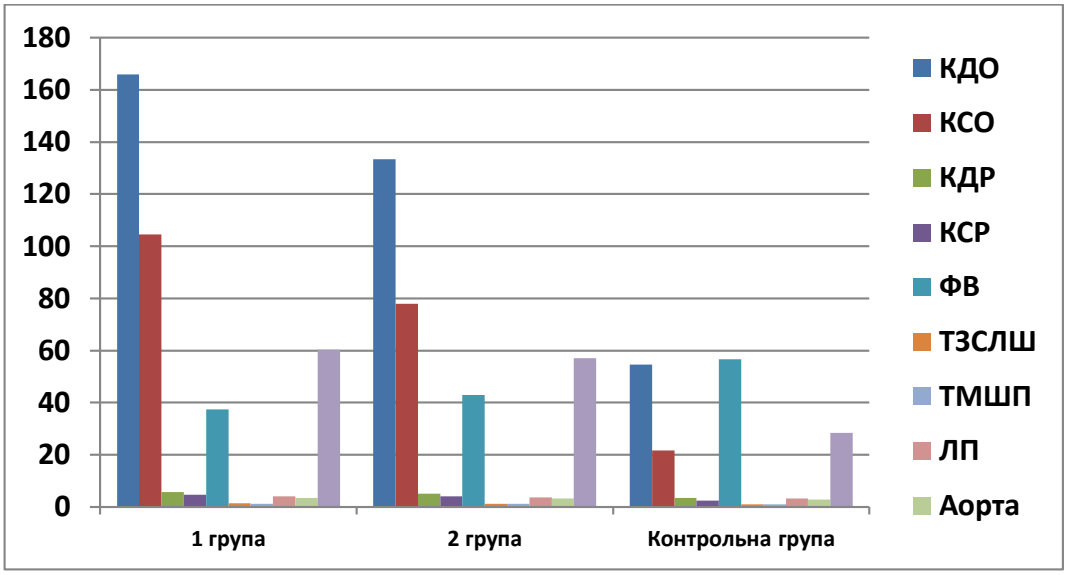

Рис. 4.1 Середні значення показників кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та без нього

При зіставленні показників кардіогемодинаміки у хворих на ізольований ГІМ з особами групи контролю було виявилено вищі середні рівні КСР та КДР на 70,5% та 47,04% відповідно (4,11±0,52 см проти 2,41±0,32 см, p<0,00001 та 5,22±0,49 см проти 3,55±0,58 см, p<0,00001 відповідно). Рівні КДО та КСО при ізольованому ГІМ перевищували такі у осіб контрольної групи у 2,45 і 3,59 рази відповідно (133,44±27,19 мл проти 54,54±21,48 мл, p<0,00001 та 77,93±21,56 мл проти 21,69±7,49 мл, p<0,00001 відповідно). ТЗСЛШ та ТМШП у хворих на ізольований ГІМ при порівнянні з групою контролю були вищими (1,32±0,13 см проти 1,07±0,08 см, p<0,00001 та 1,27±0,11 см проти 1,13±0,08 см, $p_{2,3}$<0,00001 відповідно). Середній розмір ЛП у хворих на ізольований ГІМ дорівнював 4,07±0,31 см, що більше, ніж у осіб контрольної групи (3,19±0,15 см), різниця достовірна (p<0,00001). Середні розміри аорти та УО у хворих 2-ої групи перевищували такі у осіб групи контролю (3,3±0,22 мл проти 2,97±0,16 мл, p<0,00001 та 57,01±10,72 мл проти 28,39±12,38 мл, p<0,00001

відповідно). У хворих на ізольований ГІМ на відміну від осіб контрольної групи середній рівень ФВ був достовірно нижчим (42,9±7,45% проти 56,75±7,22%, p<0,00001). Результати продемонстровані в таблиці 4.1. та на рис. 4.1.

Проаналізовано зміни середніх показників кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ за наявності та відсутності ЦД 2 типу (табл. 4.1, рис. 4.1). У хворих на ГІМ з ЦД 2 типу КДО дорівнював 165,85±36,22 мл та був вищим, ніж у хворих на ізольований ГІМ – 133,44±27,19 мл (p<0,00001). Подібні зміни були знайдені щодо показника КСО, який при ЦД 2 типу перевищував середній рівень цього показника у хворих без ЦД 2 типу (104,57±28,86 мл проти 77,93±21,56 мл, p<0,00001). Середній показник КДР у хворих за коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу дорівнював 5,74±0,6 см, що вище, ніж у хворих без ЦД 2 типу (5,22±0,49 см, p<0,00001). Знайдено збільшення рівня показника КСР у хворих на ГІМ та супутнім ЦД 2 типу порівняно з хворими, які не мали ЦД 2 типу (4,66±0,62 см та 4,11±0,52 см відповідно, p<0,00001). ТЗСЛШ та ТМШП у хворих за коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу дорівнювали 1,37±0,13 см та 1,26±0,11 см відповідно, що достовірно більше, ніж при ізольованому ГІМ (1,32±0,13 см та 1,27±0,11 см відповідно, p<0,00001). Виявлено зростання середнього розміру ЛП у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу при зіставленні з хворими без ЦД 2 типу (4,07±0,31 см проти 3,75±0,46 см, p<0,00001 відповідно). Подібні відмінності були знайдені за розміром аорти та УО. У хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу визначено більш низький середній рівень ФВ порівняно з хворими на ізольований ГІМ (37,51±6,27% проти 42,9±7,45%, p<0,00001).

Тобто у хворих на ГІМ при наявності ЦД 2 типу та на ізольований ГІМ відзначалися достовірно вищі розміри та об’єми ЛШ та достовірно нижчий показник ФВ в порівнянні з особами контрольної групи. Крім того, за наявності метаболічного порушення у вигляді ЦД 2 типу у хворих на ГІМ зростали розміри ЛП, КСР, КДР та об’єми ЛШ, а також знижувалась ФВ порівняно з хворими, які мали ізольований ГІМ. Отримані результати можуть бути обумовлені високими концентраціями EMAP-II у хворих на ГІМ, що

особливо виразно відбувалось при супутньому ЦД 2 типу, адже гіперглікемія, що посилює активність антиангіогенного маркера EMAP-II, призводить до стійкої EMAP-опосередкованої регуляції VEGF. Такі взаємини запобігають ангіогенезу зони ураження міокарда. Крім прямого впливу, EMAP-II у змозі блокувати діяльність VEGF шляхом зв'язування з рецепторами VEGF, що унеможливлює проангіогенні можливості даного параметра [204]. Адже відомо, що підвищення VEGF у перші часи серцево-судинної катастрофи має міцний вплив на розвиток нових судин у зоні ураження. Відомо [204], що нейтралізація EMAP-II моноклональними антитілами володіла позитивними ефектами щодо покращення функціональних властивостей ЛШ внаслідок редукції фіброзу, що розглядалася як можливість уникнути ремоделювання міокарда з дилятацією порожнин. Крім того, використання EMAP-II-нейтралізуючих моноклональних антитіл сприяло зменшенню зони ураження й збереженню кардіоміоцитів в періінфарктній зоні [204]. Такі дослідження роз'яснюють той факт, що у нашій дисертаційній роботі саме за коморбідності ГІМ та ЦД 2 типу була зафіксована систолічна дисфункція ЛШ за показником ФВ, а саме 37,51±6,27%, у той час коли при ізольованому ГІМ ФВ вона була нижчою, ніж у осіб групи контролю, але перевищувала 40% (42,9±7,45%).

Нами було проаналізовано стан параметрів кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ згідно з формами тяжкості ЦД 2 типу. У хворих на ГІМ з легкою формою ЦД 2 типу показники КСР (3,52±0,54 см) та КДР (4,58±0,57 см) були нижчими, ніж у хворих з середньоважкою (4,46±0,52 см та 5,59±0,51 см) та важкою формами (5,02±0,4 см та 6,05±0,39 см) ЦД 2 типу відповідно, різниці достовірні ($p<0,00001$). Дані наведено в таблиці 4.2 та на рис. 4.2. Подібні зміни отримано щодо об'ємів ЛШ. Рівень КСО при важкій формі ЦД 2 типу у хворих на ГІМ був вищим (122±22,85 мл), ніж при середньоважкій (93,59±19,87 мл) та легкій формах (53, 46±18,31 мл) ЦД 2 типу ($p<0,00001$). Середній рівень КДО також був вищим при важкій формі ЦД 2 типу (184,65±27,5 мл) порівняно з середньоважкою (154,81±30,69 мл) та легкою формами (106, 5±31,24 мл) ЦД 2 типу у хворих на ГІМ ($p<0,00001$).

Таблиця 4.2

Середні значення показників кардіогемонаміки у хворих 1-ої групи на в залежності від ступеня ЦД 2 типу (M±m)

Показник	Хворі на ГІМ з легкою формою ЦД 2 типу (n=5)	Хворі на ГІМ з середньоважкою формою ЦД 2 типу (n=30)	Хворі на ГІМ з важкою формою ЦД 2 типу (n=35)	p
	1	2	3	
КДО, мл	105,5±31,24	154,81±30,69	184,65±27,5	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
КСО, мл	53,46±18,31	93,69±19,87	122±22,85	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
КДР, см	4,58±0,57	5,59±0,51	6,05±0,39	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
КСР, см	3,52±0,54	4,46±0,52	5,02±0,4	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
ФВ, %	42,6±8,53	40,19±6,26	34,32±0,3	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
ТЗСЛШ, см	1,18±0,11	1,32±0,1	1,44±0,1	$p_{1,2}$<0,005 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
ТМШП, см	1,18±0,04	1,24±0,09	1,3±0,13	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
ЛП, см	3,9±0,54	3,98±0,31	4,19±0,23	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
Аорта, см	3±0,26	3,33±0,22	3,5±0,25	$p_{1,2}$<0,005 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001
УО, мл	42,8±17,68	60±15,1	63,08±8,4	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001

Примітка: $p_{1,2}$ – достовірність відмінностей між показниками хворих на ГІМ з легкою та середньоважкою формами ЦД 2 типу; $p_{1,3}$ – достовірність відмінностей між показниками хворих на ГІМ з легкою та важкою формами ЦД 2 типу; $p_{2,3}$ – достовірність відмінностей між показниками хворих на ГІМ з середньоважкою та важкою формами ЦД 2 типу.

Середній показник ТЗСЛШ у хворих з легкою формою ЦД 2 типу дорівнював 1,18±0,11 см, що було нижче, ніж при середньоважкій (1,32±0,1 см, p<0,00001) та важкій формах (1,44±0,1 см, p<0,00001). Середній показник ТМШП у хворих на ГІМ з легкою формою був нижчим при зіставленні з середньоважкою та важкою формами ЦД 2 типу (1,18±0,04 см, 1,24±0,09 см, 1,3±0,13 см відповідно, p<0,00001). Знайдено збільшення розміру ЛП у хворих з середьоважкою та важкою формами ЦД 2 типу при порівнянні з легкою формою ЦД 2 типу (3,98±0,31 см та 4,19±0,23 см проти 3,9±0,54 см відповідно, p<0,00001). Подібні відмінності відмічено щодо розміру аорти. Середній показник УО у хворих на ГІМ з легкою формою ЦД 2 типу дорівнював 42,8±17,68 мл, що було нижче за рівень УО у хворих з середьоважкою (60±15,1 мл) та важкою (63,08±8,4 мл) формами (p<0,00001). Визначено, що у хворих з важкою формою ЦД 2 типу середній рівень ФВ був нижчим, ніж при середньоважкій та легкій формах ЦД 2 типу (34,32±4,06%, 40,19±6,26% та 42,6±8,53% відповідно, p<0,00001). При важкій формі ЦД 2 типу відзначалася систолічна дисфункція ЛШ (ФВ <40%) на відміну від середньоважкої та легкої форм ЦД 2 типу - 34,32±4,06%; 40,19±6,26%; 42,6±8,53 відповідно (p_2<0,00001). Вищезазначені дані продемонстровані в таблиці 4.2 та на рис. 4.2.

Тобто погіршення стану ехокардіографічних параметрів було пропорційно ступеню важкості ЦД 2 типу з максимально виразним погіршенням змін показників при важкій формі ЦД 2 типу у хворих на ГІМ. Відмічено, що при важкій формі ЦД 2 типу при ГІМ визначено систолічну дисфункцію ЛШ (рівень ФВ був нижче 40% та складав 34,32±4,06%), що вказує на взаємообтяжливість процесів під час гострої форми ІХС та метаболічних порушень у вигляді ЦД 2 типу на структурно-функціональний стан серця.

Відомо, що ГІМ пригнічує процеси кардіогемодинаміки. Більш ніж одна третина хворих на ГІМ має клінічно значущу стійку знижену ФВ ЛШ (< 40%) [223-224].

Доведено, що ступінь гіпертрофії міокарда ЛШ (ГМЛШ), діастолічна дисфункція ЛШ, збільшення ТМШП та ТЗСЛШ пов'язані з несприятливим серцево-судинним прогнозом [225-226].

Shah A.M., Cikes M., Prasad N., Li G., Getchevski S., Claggett B., Rizkala A., Lukashevich I., O'Meara E., Ryan J.J., Shah S.J., Mullens W., Zile M. R., Lam C.S.P., McMurray J.J.V., Solomon S.D. у своєму дослідженні довели, що ГМЛШ, підвищення ліво- та правостороннього тиску та збільшення правого шлуночка прогнозують госпіталізацію хворих з СН або серцево-судинну смерть [227].

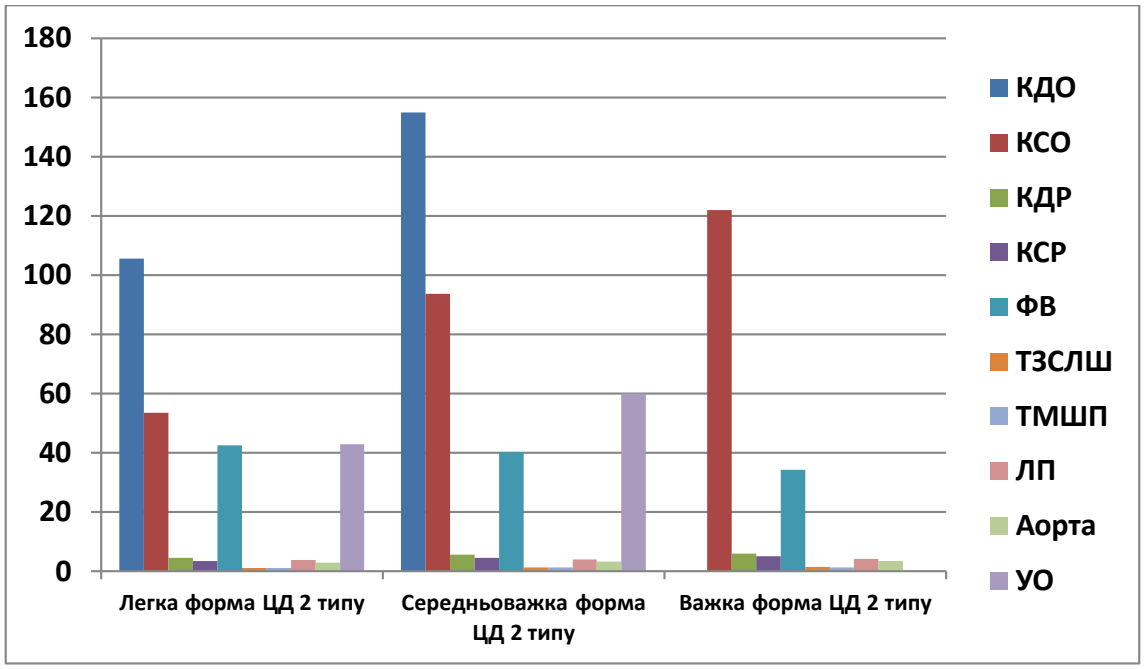

Рис. 4.2 Середні значення показників кардіогенаміки у хворих 1-ої групи в залежності від ступеня ЦД 2 типу

ЦД 2 типу є фактором ризику розвитку діастолічної дисфункції ЛШ та розвитку СН [228].

ЦД 2 типу асоціюється з розвитком систолічної дисфункції ЛШ та СН зі зниженою ФВ. Пацієнти з ЦД 2 типу зі зниженою ФВ мають значно вищий ризик смертності та захворюваності, ніж пацієнти зі збереженою ФВ. Згідно з результатами дослідження Bouthoorn S., Gohar A., Valstar G., Ruijter H.M.,

Reitsma J.B., Hoes A.W., Rutten F.H. у пацієнтів на ЦД 2 типу систолічна дисфункція ЛШ зустрічається частіше ніж в популяції (18% та 2% відповідно) [229].

Таким чином, у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу мало місце достовірне збільшення основних розмірів та об'ємів ЛШ порівняно з хворими з ізольованим ГІМ та особами контрольної групи, достовірне зниження ФВ ЛШ через швидке падіння скоротливої здатності міокарда ЛШ внаслідок некрозу інфаркт-залежної ділянки та особливості метаболізму кардіоміоцитів на тлі інсулінорезистентності. Вищезазначене слід брати до уваги через можливість розвитку ускладнень у гострому періоді інфаркту міокарда та його віддаленому періоді.

Висновки розділу 4:

1. У хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та ізольованим ГІМ достовірно зростали розміри КСР, КДР, КСО, КДО, ЛП та знижувався рівень ФВ ЛШ порівняно з особами контрольної групи.

2. За наявності супутнього ЦД 2 типу у хворих на ГІМ відбувались більш виразні процеси дилятації розмірів і порожнин ЛП та ЛШ зі зниженням систолічної функції ЛШ, визначеної за рівнем ФВ.

3. При збільшенні тяжкості ЦД 2 типу у хворих на ГІМ відмічено погіршення стану структурно-функціонального апарату серця за рахунок зростання розмірів КСО, КДО, КДР, КСР, ЛП та зниження ФВ.

Результати розділу 4 висвітлено у наступних публікаціях:

1.Фельдман Д. А. Динаміка показників кардіогемодинаміки у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу протягом 6 місяців спостереження. / Д.А.Фельдман // Український журнал медицини, біології та спорту. Том 7 №2 (36). – 2022. – С. 143-149. Миколаїв, Україна, 12 квітня 2022 р.

РОЗДІЛ 5

КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ МІЖ РІВНЯМИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО МОНОАЦИТАКТИВУЮЧОГО ПЕПТИДУ-II (EMAP-II) ТА АСИМЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГІНІНУ (ADMA) З ПОКАЗНИКАМИ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ, ПАРАМЕТРАМИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА БЕЗ НЬОГО

5.1 Кореляційні зв'язки між рівнями ендотеліального моноацитактивуючого пептиду-II (EMAP-II) та асиметричного диметиларгініну (ADMA) у хворих на першу добу гострого інфаркту міокарда

З метою оцінки взаємовідносин між досліджуваними маркерами ендотеліальної дисфункції було проведено кореляційний аналіз.

При проведенні кореляційного аналізу на першу добу ГІМ між рівнями ADMA та EMAP-II був виявлений прямий сильний кореляційний зв'язок ($r=0,786$; $p<0,05$).

У ході дослідження був проведений кореляційний аналіз для 2-ох груп окремо на першу добу ГІМ.

Кореляційний аналіз рівнів ADMA та EMAP-II у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та без нього на першу добу коронарної події продемонстрував наявність прямих сильних кореляційних зв'язків ($r=0,787$; $r=0,775$ відповідно, $p<0,05$), що продемонстровано в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Кореляційні зв'язки між маркерами ендотеліальної дисфункції у хворих обох груп на першу добу ГІМ

Показник	1 група		2 група	
	EMAP-II, нг/мл	ADMA, мкмоль/мл	EMAP-II, нг/мл	ADMA, мкмоль/мл
EMAP-II, нг/мл	-	0,787*	-	0,775*
ADMA, мкмоль/мл	0,787*	-	0,775*	-

Примітка: * – достовірність отриманих відмінностей ($p<0,05$).

У ході дослідження був проведений кореляційний аналіз рівнів ADMA та EMAP-II в залежності від обраної тактики лікування по кожній з 2-ох груп окремо. Кореляційний аналіз маркерів ендотеліальної дисфункції у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу продемонстрував наявність прямих сильних кореляційних з'язків між рівнями EMAP-II та EMAP-II як після проведення КВГ, так і після стандартної медикаментозної терапії (r=0,751; r=0,756 відповідно, $p<0,05$). Хворі на ГІМ без супутнього ЦД 2 типу мали прямі сильні кореляційні зв'язки між маркерами ендотеліальної дисфункції після проведеної КВГ та подвійної антитромбоцитарної терапії з антикоагулянтами (r=0,734; r=0,759 відповідно, $p<0,05$). Вищезазначені дані продемонстровані в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Кореляційні зв'язки між маркерами ендотеліальної дисфункції у хворих обох груп на першу добу ГІМ в залежності від тактики лікування

Показник	1 група				2 група			
	КВГ +		КВГ -		КВГ +		КВГ -	
	ADMA, мкмоль/мл	EMAP-II, нг/мл	ADMA, мкмоль/мл	EMAP-II, нг/мл	ADMA, мкмоль/мл	EMAP-II, нг/мл	ADMA, мкмоль/мл	EMAP-II, нг/мл
EMAP-II, нг/мл	0,751*		0,756*		0,734*		0,759*	
ADMA, мкмоль/мл		0,751*		0,756*		0,734*		0,759*

Примітка: * – достовірність отриманих відмінностей ($p<0,05$).

Вищезазначене демонструє пряму залежність виразності змін ендотеліальної дисфункції, коли підвищення рівнів EMAP-II супроводжується зростанням концентрації ADMA у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу, так і без нього.

5.2 Кореляційні зв'язки між рівнями ендотеліального моноацитактивуючого пептиду-II (EMAP-II) та асиметричного диметиларгініну (ADMA) з показниками вуглеводного обміну у хворих на першу добу гострого інфаркту міокарда

В ході нашого дослідження були оцінені кореляційні зв'язки між маркерами ендотеліальної дисфункції та показниками вуглеводного обміну на першу добу ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та без нього.

Кореляційний аналіз між рівнями EMAP-II та глюкозою крові, індексом HOMA-IR продемонстрував наявність прямих сильних кореляційних зв'язків ($r=0,711$; $r=0,702$ відповідно, $p<0,05$). Між рівнем EMAP-II та інсуліном крові, HbAc1 на першу добу ГІМ були виявлені прямі кореляційні зв'язи середньої сили ($r=0,692$; $r=0,625$ відповідно, $p<0,05$). Кореляційний аналіз між рівнями ADMA та глюкозою крові продемонстрував наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили ($r=0,523$; $p<0,05$). Між рівнем ADMA та інсуліном крові, HbAc1, індексом HOMA-IR були виявлені прямі сильні кореляційні зв'язки ($r= 0,767$; $r=0,767$; $r=0,777$ відповідно, $p<0,05$).

Кореляційний аналіз між маркерами ендотеліальної дисфункції та показниками вуглеводного обміну продемонстрований у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Кореляційні зв'язки між маркерами ендотеліальної дисфункції та показниками вуглеводного обміну в обстежуваних хворих на першу добу ГІМ

Показник	EMAP-II, нг/мл	ADMA, мкмоль/мл
Глюкоза крові, ммоль/л	0,711*	0,523*
Інсулін крові, мкМО/мл	0,692*	0,767*
Глікозильований гемоглобін, мкмоль фруктози/гНb	0,625*	0,767*
Індекс HOMA-IR	0,702*	0,777*

Примітка: * – достовірність отриманих відмінностей ($p<0,05$).

Тобто зростання інсулінрезистентності, гіперінсулінемії та гіперглікемії призводять до зростання сироваткового рівня маркерів ендотеліальної дисфункції – EMAP-II та ADMA. Отримані результати можуть бути обумовлені явищами глюкозотоксичності у хворих з ЦД 2 типу щодо параметів ендотеліальної дисіункції. У хворих з ЦД 2 типу гіперглікемія може розглядатись активатором дисфункції ендотелію за рахунок вивільнення EMAP-II на тлі оксидативного стресу.

5.3 Кореляційні зв'язки між рівнями ендотеліального моноацитактивуючого пептиду-II (EMAP-II) та асиметричного диметиларгініну (ADMA) з показниками ліпідного обміну у хворих на першу добу гострого інфаркту міокарда

В ході нашого дослідження були оцінені кореляційні зв'язки між маркерами ендотеліальної дисфункції та показниками ліпідного обміну на першу добу ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та без нього.

Кореляційний аналіз між рівнями EMAP-II та ЗХ, ХС ЛПНЩ, ТГ, КА продемонстрував наявність прямих сильних кореляційних зв'язків ($r=0,708$; $r=0,733$; $r=0,720$; $r=0,718$ відповідно, $p<0,05$). Між рівнем EMAP-II та ХС ЛПВЩ на першу добу ГІМ був виявлений зворотній кореляційний зв'язок середньої сили ($r= - 0,692$; $p<0,05$). Між рівнем EMAP-II та ХС ЛПДНЩ на першу добу ГІМ був виявлений прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r=0,673$; $p<0,05$).

Кореляційний аналіз між рівнями ADMA та ЗХ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА продемонстрував наявність прямих сильних кореляційних зв'язків ($r=0,787$; $r=0,763$; $r=0,756$; $r=0,783$ відповідно, $p<0,05$). Між рівнем ADMA та ХС ЛПВЩ на першу добу ГІМ був виявлений зворотній сильний кореляційний зв'язок ($r= - 0,763$; $p<0,05$). Між рівнем ADMA та ТГ на першу добу ГІМ був виявлений прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r=0,638$; $p<0,05$).

Кореляційний аналіз між маркерами ендотеліальної дисфункції та показниками ліпідного обміну продемонстрований у таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Кореляційні зв'язки між маркерами ендотеліальної дисфункції та показниками ліпідного обміну в обстежуваних хворих на першу добу ГІМ

Показник	EMAP-II, нг/мл	ADMA, мкмоль/мл
ЗХ, ммоль/л	0,708*	0,787*
ЗХ ЛПНЩ, ммоль/л	0,733*	0,763*
ЗХ ЛПДНЩ, ммоль/л	0,673*	0,756*
ЗХ ЛПВЩ, ммоль/л	-0,692*	-0,763*
ТГ, ммоль/л	0,720*	0,638*
КА	0,718*	0,783*

Примітка: * – достовірність отриманих відмінностей ($p<0,05$).

Тобто при збільшенні активності EMAP-II відбувається збільшення рівнів ЗХ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ і КА, при цьому знижуються рівні ХС ЛПВЩ. Подібні зміни відбуваються й на тлі зростанні рівнів ADMA, що призводить до збільшення концентрацій ЗХ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ і КА та зниження рівня ХС ЛПВЩ. Таким чином, зростання параметрів, що відображують ендотеліальну дисфункцію, а саме, EMAP-II та ADMA, супроводжується проатерогенними змінами ліпідограми.

5.4 Кореляційні зв'язки між рівнями ендотеліального моноацитактивуючого пептиду-II (EMAP-II) та асиметричного диметиларгініну (ADMA) з тропоніном I у хворих на першу добу гострого інфаркту міокарда

В ході диссертаційної роботи були виявлені прямі помітні кореляційні зв'язки між рівнями показників ендотеліальної дисфункції (EMAP-II, ADMA)

та маркером ураження міокарда (тропоніном I) (r=0,700; r=0,687 відповідно, p<0,05), що продемонстровано в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

Кореляційні зв'язки між маркерами ендотеліальної дисфункції та тропоніном I у обстежуваних хворих на першу добу ГІМ

Показник	EMAP-II, нг/мл	ADMA,мкмоль/мл
Тропонін I, нг/мл	0,700*	0,687*

Примітка: * – достовірність отриманих відмінностей (p<0,05).

Тобто показники функції ендотелію, а саме, EMAP-II та ADMA знаходяться у прямо пропорційній залежності від маркеру ураження міокарда – тропоніну I, що вказує на зростання даного маркера при збільшенні концентрації ендотеліальних маркерів у хворих з ГІМ та ЦД 2 типу.

5.5 Кореляційні зв'язки між рівнями ендотеліального моноацитактивуючого пептиду-II (EMAP-II) та асиметричного диметиларгініну (ADMA) з показниками структурно-функціонального стану міокарда у хворих на першу добу гострого інфаркту міокарда

Нами була виконана оцінка кореляційних зв'язків між маркерами ендотеліальної дисфункції та показниками структурно-функціонального стану міокарда у обстежуваних хворих на першу добу ГІМ.

Кореляційний аналіз на першу добу між рівнями EMAP-II та КДО, КСО, КДР, КСР продемонстрував наявність прямих помітних кореляційних зв'язків (r=0,669; r=0,622; r=0,657; r=0,692 відповідно, p<0,05). Між рівнем EMAP-II та ФВ на першу добу ГІМ був виявлений зворотній помітний кореляційний зв'язок (r= - 0,551, p<0,05). Між рівнем EMAP-II та ТЗСЛШ, ТМШП, середнім розміром ЛП на першу добу ГІМ були виявлені прямі помірні кореляційні зв'язки (r=0,349; r=0,300; r=0,407 відповідно, p<0,05). Між рівнем EMAP-II та середнім розміром аорти, УО були виявлені недостовірні прямі слабкі кореляційні зв'язки (r=0,206; r=0,200 відповідно, p >0,05). Отримані дані

свідчать про те, що при збільшенні рівнів EMAP-II відбувається збільшення розмірів КДО, КСО, КДР, КСР, ТЗСЛШ, ТМШП, середнього розміру ЛП та зниження ФВ ЛШ у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу.

Кореляційний аналіз на першу добу ГІМ між рівнями ADMA та КДО, КСО, КДР, КСР продемонстрував наявність прямих помітних кореляційних зв'язків (r=0,642; r=0,666; r=0,644; r=0,672 відповідно, p<0,05). Між рівнем ADMA та ФВ на першу добу ГІМ був виявлений зворотній помітний кореляційний зв'язок (r= - 0,652, p<0,05). Між рівнем ADMA та ТЗСЛШ, ТМШП, середнім розміром ЛП, аорти на першу добу ГІМ були виявлені прямі помірні кореляційні зв'язки (r=0,399; r=0,416; r=0,490; r=0,313 відповідно, p<0,05). Між рівнем ADMA та УО був виявлений прямий слабкий кореляційний зв'язок (r=0,230; p >0,05). Тобто зростання концентрації ADMA супроводжувалось зростанням КДО, КСО, КДР, КСР, ТЗСЛШ, ТМШП, середнього розміру ЛП та зниженням ФВ у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу.

Кореляційний аналіз між маркерами ендотеліальної дисфункції та показникми структурно-функціонального стану міокарда продемонстрований у таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

Кореляційні зв'язки між маркерами ендотеліальної дисфункції та показниками структурно-функціонального стану міокарда в обстежуваних хворих на першу добу ГІМ

Показник	EMAP-II, нг/мл	ADMA, мкмоль/мл
КДО, мл	0,669*	0,642*
КСО, мл	0,622*	0,666*
КДР, см	0,657*	0,644*
КСР, см	0,692*	0,672*
ФВ,%	-0,551*	-0,653*
ТЗСЛШ, см	0,349*	0,399*
ТМШП, см	0,300*	0,416*
ЛП, см	0,407*	0,490*
Аорта, см	0,282	0,313*
УО, мл	0,200	0,230

Примітка: * – достовірність отриманих відмінностей (p<0,05).

Таким чином, наявність, сильного, у більшості випадків, та помітного кореляційних зв'язків між маркерами ендотеліальної дисфункції та показниками вуглеводного та ліпідного обмінів, маркером ураження міокарда (тропоніном I), показниками структурно-функціонального стану міокарда свідчать про негативний вплив порушень ліпідного обміну, гіперглікемії, інсулінорезистентності та розміру ураження міокарда на стан та функції ендотелію.

Висновки розділу 5:

1. У хворих на ГІМ за наявності та відсутності ЦД 2 типу при зростанні EMAP-II знайдено збільшення сироваткових концентрації ADMA. При збільшенні рівня інсулінемії, глікемії, рівня інсулінорезистентності зростають параметри EMAP-II та ADMA у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу, що свідчить про негативний вплив порушень вуглеводного обміну на стан ендотеліальної функції.

2. Виявлені зсуви ліпідного профілю у бік проатерогенних змін разом із зниженням антиатерогенних фракцій при зростанні рівнів параметрів ендотеліальної функції EMAP-II та ADMA у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу.

3. У хворих за наявності коморбідної патології у вигляді ГІМ та ЦД 2 типу при зростанні концентрації EMAP-II та ADMA відбувається зростання розмірів і об`ємів ЛП та ЛШ, що супроводжується зниженням систолічної функції ЛШ. При зростанні рівнів показників ендотеліальної функції (EMAP-II та ADMA) знайдено зростання маркера ураження міокарда (тропоніну I) у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу.

Результати розділу 5 висвітлено у наступних публікаціях:

1.Фельдман Д. А. Кореляційні зв'язки ендотеліального моноцитактивуючого пептиду-II та тропоніну I у хворих на коморбідну патологію./ Д.А.Фельдман //Український журнал медицини, біології та спорту. Том 7№4 (38). – 2022. – С. 69-75. Миколаїв, Україна, 25 липня 2022 р.

РОЗДІЛ 6
ДИНАМІКА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО МОНОАЦИТАКТИВУЮЧОГО ПЕПТИДУ-ІІ (ЕМАР-ІІ), АСИМЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГІНІНУ (ADMA), ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ, ПАРАМЕТРА УРАЖЕННЯ МІОКАРДА (ТРОПОНІНУ І), ПОКАЗНИКІВ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІОКАРДА НА ТЛІ ТЕРАПІЇ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ

6.1 Динаміка маркерів ендотеліальної дисфункції у хворих на ГІМ з цукровим діабетом 2 типу в залежності від тактики лікування

Нами було оцінено рівні ендотеліального моноацитактивуючого пептиду-ІІ та асиметричного диметиларгініну через 6 місяців після перенесеного ГІМ в залежності від наявності чи відсутності супутньої патології у вигляді ЦД 2 типу та обраної методики лікування – ПКВ після проведеної КВГ (група КВГ+) або терапія низькомолекулярними гепаринами (група КВГ-) в поєднанні з подвійною антитромбоцитарною терапією.

Біомаркери ендотеліальної дисфункції мають важливе значення в патогенезі захворювань серцево-судинної системи, що може бути особливо помітним при наявності ЦД 2 типу [230-231]. У хворих на тлі метаболічних порушень у вигляді ЦД 2 типу високий ризик тромбоутворення призводить до оклюзії вінцевої артерії, що є базисом для розвитку ГКС.

За результатами аналізу функції ендотелію за допомогою маркера ендотеліальної дисфункції - ЕМАР-ІІ у хворих на ГІМ та супутнім ЦД 2 типу має місце підвищений рівень даного показника, що характеризує виражене порушення дилатаційних властивостей судинної стінки та інші показники ускладнених коморбідних станів [232].

У хворих після перенесеного ГІМ за наявності ЦД 2 типу як в групі хворих, яким проводилось ПКВ, так і в групі хворих, яким не проводилось ПКВ знайдено достовірне зниження показника ендотеліальної функції ЕМАР-

ІІ порівняно з 1-ою добою ГІМ. Порівняння концентрацій показників, що вивчаються, у хворих з перенесеним ізольованим ГІМ без ЦД 2 типу продемонструвало подібні результати. Рівні ЕМАР-ІІ достовірно знижувались після лікування (ПКВ або терапія низькомолекулярними гепаринами з антитромбоцитарними препаратами) порівняно з 1-ою добою ГІМ, тобто незалежно від обраної тактики лікування. Результати наведено у таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Динаміка середніх рівнів ЕМАР-ІІ у обстежуваних хворих в залежності від обраної тактики лікування (M±m)

Групи хворих				ЕМАР-ІІ, нг/мл	p
Хворі на ГІМ із супутнім ЦД 2 типу (n=70)	КВГ+	1-ша доба ГІМ	1	4,55±0,46	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{3,4}$<0,00001 $p_{1,3}$> 0,05 $p_{2,4}$ <0,05 $p_{5,6}$<0,05 $p_{7,8}$<0,05 $p_{5,7}$> 0,05 $p_{6,8}$<0,05 $p_{2,6}$<0,05 $p4_{,8}$<0,05
		Через 6 місяців після ГІМ	2	3,5±0,04	
	КВГ -	1-ша доба ГІМ	3	4,52±0,5	
		Через 6 місяців після ГІМ	4	3,71±0,03	
Хворі на ГІМ (n=50)	КВГ +	1-ша доба ГІМ	5	2,8±0,31	
		Через 6 місяців після ГІМ	6	2,24±0,01	
	КВГ -	1-ша доба ГІМ	7	2,68±0,29	
		Через 6 місяців після ГІМ	8	2,33±0,04	

Порівняння рівнів ЕМАР-ІІ через 6 місяців спостереження визначило, що у групі із застосуванням ПКВ як обраної тактики лікування концентрація вищезазначеного маркера у сироватці крові була нижчою порівняно з групою, що отримувала терапію низькомолекулярними гепаринами. При зіставленні концентрацій ЕМАР-ІІ при повторних вимірюваннях (через 6 місяців) були виявлені відмінності. Так у хворих з ЦД 2 типу повторні вимірювання показали достовірно більш високі значення цього показника порівняно з хворими без ЦД. Такі дані отримано як у групах після ПКВ, так і групах

хворих, які отримували подвійну антитромбоцитарну терапію з низькомолекулярними гепаринами.

Таким чином, через 6 місяців після перенесеного ГІМ спостерігалося достовірне зниження EMAP-II незалежно від наявності чи відсутності супутньої патології у вигляді ЦД 2 типу та обраної тактики лікування – ПКВ або стандартне медикаментозне лікування. Проте рівні даного параметра при повторному вимірюванні у хворих з ЦД 2 типу достовірно перевищували такі у хворих без ЦД, а проведення ПКВ давало більш низькі рівні EMAP-II порівняно з хворими без виконаного ПКВ.

Через 6 місяців після первинного обстеження, проведеного на 1-шу добу ГІМ, було визначено, що при наявності у хворих ЦД 2 типу зберігалася тенденція вищих показників ендотеліальної дисфункції при наявності метаболічних порушень [233].

У хворих на ГІМ із супутнім ЦД 2 типу через 6 місяців після коронарної події спостерігалися достовірно більш високі рівні EMAP-II порівняно з хворими, які мали ізольований ГІМ незалежно від обраної тактики лікування (3,6±0,11 нг/мл та 2,28±0,05 нг/мл відповідно, $p<0,00001$).

У хворих на ЦД 2 типу, які 6 місяців тому перенесли ГІМ спостерігався достовірно нижчий рівень EMAP-II після проведеної КВГ на відміну від хворих, яким проводилася стандартна терапія низькомолекулярними гепаринами в поєднанні з подвійною антитромбоцитарною терапією, що вказує на зменшення ризику виникнення життєпогрожуючих ускладнень, покращення якості життя та збільшення працездатності у післяопераційному періоді та у віддаленій перспективі після проведення реваскуляризації (3,5±0,04 нг/мл та 3,71±0,03 нг/мл відповідно, $p<0,001$) [234].

У хворих без супутнього ЦД 2 типу через 6 місяців після ГІМ спостерігався достовірно нижчий рівень EMAP-II після проведення КВГ на відміну від тих, кому не було виконано вищезазначене втручання (2,24±0,01 нг/мл та 2,33±0,04 нг/мл відповідно, $p<0,05$), що підкреслює роль

реваскуляризації в зниженні ендотеліальних факторів ризику виникнення повторних коронарних подій.

Вищезазначене демонструє поступове відновлення ендотеліальної функції у хворих, які перенесли ГІМ 6 місяців тому, на тлі позитивного впливу проведеного лікування, особливо при проведенні реперфузії, що в більшій мірі виявлено у хворих без метаболічних порушень.

Згідно з даними багатьох досліджень, відомо, що рівень ADMA підвищується як при ІХС, ГКС, АГ, так і при порушеннях вуглеводного обміну у вигляді ЦД [235-241].

Активація та дисфункція ендотелію, маркерами якого є ADMA, молекули ендотеліальної адгезії, цитокіни, С-реактивний білок, CD62E+/E-селектин-активовані ендотеліальні мікрочастинки та ендокан є важливими факторoми атеросклерозу, серцево-судинних захворювань та кардіоренального синдрому. Слід зазначити, що ендотеліальна дисфункція також пов’язана з метаболічним синдромом, а саме з ЦД 2 типу. Пошук специфічних і чутливих біомаркерів активації ендотелію та його дисфункції може мати важливі клінічні наслідки [242-246].

Мітохондріальна функція та біогенез міокарда пригнічені при ЦД, але механізми цього остаточно невідомі. Все більше доказів свідчать про те, що ADMA пов’язаний із серцево-судинними ускладненнями ЦД. Його ендогенне накопичення призводить до зниження вироблення NO та посилення окисного стресу, що свідчить про роз’єднання NOS в міокарді за наявності ЦД у порівнянні з групою контроля. Збільшення ADMA пов’язано з серцевими та мітохондріальними дисфункціями разом із посиленням регуляції білка-2 (UCP2) міокарда та зниженням регуляції рецептора-γ коактиватора-1α (PGC-1α). Екзогенний ADMA може безпосередньо інгібувати скоротливість міокарда, функцію мітохондрій і біогенез паралельно зі зниженням вмісту NO і експресії PGC-1α, одночасно збільшуючи окислювальний стрес і експресію UCP2 в папілярних м’язах та кардіоміоцитах. Ці результати вказують на те, що накопичення ADMA в міокарді прискорює серцеві та мітохондріальні

дисфункції при наявності ЦД. Основний механізм може бути пов'язаний з роз'єднанням NOS, що призводить до зменшення NO та збільшення окисного стресу, остаточного зниження рівня PGC-1α та підвищення рівня UCP2 [242].

Через 6 місяців після перенесеного ГІМ спостерігалося достовірне зниження ADMA в сиворотці крові обстежених пацієнтів у групі як з ЦД 2 типу, так і без нього, як у групі КВГ+, так і у групі хворих КВГ-. Але через 6 місяців після перенесеної коронарної події у хворих, які мали ЦД 2 типу, рівень ADMA був достовірно вищим при зіставленні з тими, хто не мав цього метаболічного порушення незалежно від обраної тактики лікування – як у групі КВГ+, так групі КВГ- (0,96±0,05 мкмоль/мл, 0,44 ± 0,04 мкмоль/мл відповідно, $p<0,00001$). Динаміка рівнів ADMA в залежності від обраної тактики лікування продемонстрована у таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

Динаміка середніх рівнів ADMA в обстежуваних хворих в залежності від обраної тактики лікування (M±m)

Групи хворих				ADMA, мкмоль/мл	p
Хворі на ГІМ із супутнім ЦД 2 типу (n=70)	КВГ+	1-ша доба ГІМ	1	1,61±0,14	$p_{1,2}<0,05$ $p_{3,4}<0,05$ $p_{1,3}> 0,05$ $p_{2,4} <0,001$ $p_{5,6}<0,05$ $p_{7,8}<0,05$ $p_{5,7}> 0,05$ $p_{6,8}<0,05$ $p_{2,6}<0,05$ $p_{4,8}<0,05$
		Через 6 місяців після ГІМ	2	0,92±0,04	
	КВГ-	1-ша доба ГІМ	3	1,53±0,17	
		Через 6 місяців після ГІМ	4	0,99±0,04	
Хворі на ГІМ (n=50)	КВГ+	1-ша доба ГІМ	5	0,61±0,08	
		Через 6 місяців після ГІМ	6	0,4±0,01	
	КВГ-	1-ша доба ГІМ	7	0,6±0,08	
		Через 6 місяців після ГІМ	8	0,48±0,01	

Враховуючі те, що ПКВ є одним із основних методів реваскуляризації та визнане «золотим стандартом» у виявленні ступеня порушень кровообігу, то

при своєчасному його виконанні, воно значно полегшує перебіг ГКС, покращує життя пацієнтів та зменшує показники смертності від даної патології, тим самим, зменшуючи ступінь активності показників ендотеліальної дисфункції [243-244].

Згідно з вищезазначеним, у пацієнтів, яким була проведена реваскуляризація, мав місце достовірно нижчий рівень ADMA на відміну від хворих, яким було проведено лише медикаментозне лікування, незалежно від наявності чи відсутності порушення вуглеводного обміну.

Враховуючи особливості ураження коронарних судин серця у хворих на ЦД у вигляді генералізаціїї процесу та ступеня важкості, згідно з даними світової літератури, більше однієї чверті всіх реваскуляризаційних втручань на коронарних артеріях проводяться саме цій групі хворих [245].

У хворих на ЦД 2 типу через 6 місяців після ГІМ був виявлений достовірно нижчий рівень ADMA після проведеної КВГ з ПКВ на відміну від хворих, яким проводилася стандартна терапія низькомолекулярними гепаринами в поєднанні з подвійною антитромбоцитарною терапією (0,92±0,04 мкмоль/мл та 0,99±0,04 мкмоль/мл відповідно, $p<0,001$)

У хворих, які не мали в анамнезі супутнього ЦД 2 типу, через 6 місяців після перенесеної коронарної події спостерігався достовірно нижчий рівень ADMA після проведення ПКВ на відміну від тих, кому була проведена лише стандартна медикаментозна терапія (0,4±0,01 мкмоль/мл та 0,48±0,01 мкмоль/мл відповідно, $p<0,05$), що свідчить про роль ПКВ в зниженні факторів ризику виникнення ускладнень, що продемонстровано даним показником ендотеліальної дисфункції. А також рівні ADMA були нижчими у хворих без ЦД 2 типу порівняно з хворими, які мали супутній ЦД 2 типу, більшою мірою у групі КВГ+.

Отримані в ході дисертаційного дослідження дані демонструють зменшення процесів дисфункції ендотелію (на прикладі визначення ADMA) через 6 місяців після перенесеного ГІМ, особливо після проведення ПКВ у хворих без ЦД 2 типу.

6.2 Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих після перенесеного ГІМ з цукровим діабетом 2 типу в залежності від тактики лікування

Через 6 місяців після ГІМ незалежно від тактики лікування достовірно вищий рівень глюкози крові спостерігався у хворих, які мали в анамнезі ЦД 2 типу, в порівнянні з хворими, які не мали дану супутню патологію (12,01±0,43 ммоль/л; 3,83 ±0,25 ммоль/л відповідно, $p<0,00001$). Динаміка середніх показників вуглеводного обміну продемонстрована в таблиці 6.3.

При повторному обстеженні у хворих з ЦД 2 типу, яким була проведена КВГ із стентуванням, мав місце достовірно нижчий рівень глюкози крові, при порівнянні з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією (11,26±3,51 ммоль/л; 13,06±3,55 ммоль/л відповідно, $p<0,05$), що може бути обумовлено більш високою комплайєнсом внаслідок відповідальності за стан здоров'я після процедури перкутанного втручання.

Через 6 місяців після перенесеної коронарної події у хворих без супутнього ЦД 2 типу після проведеної реваскуляризації мав місце достовірно нижчий рівень глюкози крові при зіставленні з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (3,5±0,21 ммоль/л; 4,21±0,68 ммоль/л відповідно, $p<0,05$).

В ході виконання даного дослідження було визначено, що через 6 місяців після ГІМ при наявності у хворих ЦД 2 типу був виявлений достовірно вищий рівень інсуліну крові порівняно з хворими, які не мали даної супутньої патології в анамнезі незалежно від тактики лікування (25,67±1,39 мкМО/мл; 14,68±2,57 мкМО/мл відповідно, $p<0,00001$).

При повторному обстеженні у хворих, які мали супутній ЦД 2 типу, після проведення КВГ із стентуванням, мав місце нижчий рівень інсуліну крові порівняно з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією, що було

статистично не значущим (25,08±1,31 мкМО/мл; 26,01±1,55 мкМО/мл відповідно, p > 0,05).

Через 6 місяців після перенесеного ГІМ у хворих без супутнього метаболічного порушення після проведеного ПКВ мав місце нижчий рівень інсуліну крові при зіставленні з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію, що не було статистично значущим (14,6±2,63 мкМО/мл; 14,99±2,86 мкМО/мл відповідно, p > 0,05).

Через 6 місяців після ГІМ при наявності у хворих супутнього ЦД 2 типу був достовірно вищий рівень HbAc1 в порівнянні з хворими, які мали ізольований ГІМ незалежно від проведеної тактики лікування (7,88±0,87 мкмоль фруктози/гНb; 5,13±0,19 мкмоль фруктози/гНb відповідно, p<0,00001).

При повторному обстеженні у хворих, які мали супутній ЦД 2 типу, після проведеної КВГ із стентуванням інфаркт-залежної коронарної артерії, мав місце нижчий рівень HbAc1, порівняно з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією (7,77±0,84 мкмоль фруктози/гНb; 8,14±0,95 мкмоль фруктози/гНb відповідно, p <0,05).

Через 6 місяців після перенесеного ГІМ у хворих без супутньої патології після проведеного ПКВ мав місце нижчий рівень HbAc1, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (5,11±0,19 мкмоль фруктози/гНb; 5,19±0,24 мкмоль фруктози/гНb відповідно, p > 0,05).

При повторному обстеженні через 6 місяців після ГІМ незалежно від тактики лікування достовірно вищий рівень індексу HOMA-IR спостерігався у хворих, які мали ЦД 2 типу, в порівнянні з хворими, які не мали дану супутню патологію (13,25±1,56; 2,15 ±0,79 відповідно, p<0,00001).

У хворих на ЦД 2 типу через 6 місяців після ГІМ та проведення КВГ із стентуванням інфаркт-залежної коронарної артерії, мав місце достовірно нижчий рівень індексу HOMA-IR порівняно з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з подвійною

антитромбоцитарною терапією (12,07±1,75; 14,89±1,69 відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після перенесеної коронарної події у хворих без супутнього ЦД 2 типу після проведеної реваскуляризації мав місце нижчий рівень індексу HOMA-IR при зіставленні з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію, що не було статистично значущим (2,11±0,87; 2,18±0,81 відповідно, p > 0,05).

Таким чином, реваскуляризація коронарних судин мала більш позитивний ефект у порівнянні зі стандартною подвійною антитромбоцитарною терапією з антикоагулянтами, що підтверджено статистично значущою динамікою рівнів глікемії у хворих незалежно від наявності метаболічного розладу та HbAc1, індексу HOMA-IR у хворих з супутнім ЦД 2 типу, що може бути обумовлено високою комплайєнтністю, дисциплінованістю під час дотримання рекомендацій, наданих лікарем саме після перенесеної процедури перкутанного втручання.

6.3 Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на ГІМ з цукровим діабетом 2 типу в залежності від тактики лікування

Через 6 місяців після ГІМ незалежно від тактики лікування достовірно вищий рівень ЗХС спостерігався у хворих, які мали в анамнезі ЦД 2 типу, в порівнянні з хворими, які не мали дану супутню патологію (4,7±0,43 ммоль/л; 3,33 ±0,25 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

При повторному обстеженні у хворих на ЦД 2 типу, яким була проведена КВГ із стентуванням інфаркт-залежної коронарної артерії, мав місце достовірно нижчий рівень ЗХС порівняно з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією (4,16±0,08 ммоль/л; 4,96±0,24 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після перенесеної коронарної події у хворих без супутнього ЦД 2 типу після проведеної реваскуляризації мав місце достовірно

нижчий рівень ЗХС, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (3,14±0,1 ммоль/л; 3,62±0,08 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

У ході дослідження було визначено, що через 6 місяців після ГІМ при наявності у хворих ЦД 2 типу був достовірно вищий рівень ХС ЛПНЩ в порівнянні з хворими, які не мали даної супутньої патології незалежно від проведеної тактики лікування (2,3±0,39 ммоль/л; 1,12±0,24 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

При повторному обстеженні у хворих з супутнім ЦД 2 типу, яким була проведена КВГ із стентуванням, мав місце достовірно нижчий рівень ХС ЛПНЩ, порівнюючі з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією (1,82±0,08 ммоль/л; 2,54±0,23 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після перенесеного ГІМ у хворих без супутнього метаболічного порушення після проведеного ПКВ мав місце достовірно нижчий рівень ХС ЛПНЩ, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (0,96±0,14 ммоль/л; 1,38±0,08 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після перенесеного ГІМ у хворих без супутньої патології після проведеного ПКВ мав місце достовірно нижчий рівень ХС ЛПДНЩ, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (0,26±0,01 ммоль/л; 0,31±0,01 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

Таблиця 6.3

Динаміка середніх показників вуглеводного обміну в обстежуваних хворих у залежності від обраної тактики лікування (M±m)

Показник	Хворі на ГІМ із супутнім ЦД 2 типу (n=70)				Хворі на ГІМ (n=50)				p
	КВГ + (n= 20)		КВГ - (n= 50)		КВГ + (n= 29)		КВГ – (n= 21)		
	1-ша доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	1-ша доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	1-ша доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	1-ша доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Глюкоза крові, ммоль/л	16,21±5,25	11,26±3,51	15,89±5,19	13,06±3,55	5,61±0,36	3,5±0,21	4,93±0,92	4, 21±0,68	$p_{1,2}<0,001$ $p_{3,4}<0,005$ $p_{1,3}> 0,05$ $p_{2,4} < 0,05$ $p_{5,6}<0,01$ $p_{7,8}<0,05$ $p_{5,7}<0,05$ $p_{6,8}<0,05$
Інсулін крові, мкМО/мл	26,35 ±1,35	25,08±1,31	27,8±1,62	26,01±1,55	15,01±4,86	14,6±2,63	15,18±2,86	14,99±2,3	$p_{1,2}<0,005$ $p_{3,4}<0,005$ $p_{1,3} > 0,05$ $p_{2,4} > 0,05$ $p_{5,6}<0,05$ $p_{7,8}<0,05$ $p_{5,7}<0,05$ $p_{6,8} > 0,05$

Глікози-льований гемоглобін, мкмоль фруктози/гНb	8,56±0,92	7,77±0,84	8,76±0,98	8,14±0,95	5,62±0,19	5,11±0,19	5,61±0,23	5,19±0,24	$p_{1,2}<0,001$ $p_{3,4}< 0,005$ $p_{1,3}<0,05$ $p_{2,4}<0,05$ $p_{5,6}<0,01$ $p_{7,8}<0,05$ $p_{5,7}<0,05$ $p_{6,8} > 0,05$
Індекс HOMA-IR	17,91±2,49	12,07±1,75	18,09±2,54	14,89±1,69	2,69±1,35	2,11±0,77	2,28±0,87	2,18±0,81	$p_{1,2}<0,005$ $p_{3,4}<0,005$ $p_{1,3}<0,05$ $p_{2,4}<0,00001$ $p_{5,6}<0,01$ $p_{7,8}<0,05$ $p_{5,7}<0,05$ $p_{6,8} > 0,05$

При повторному обстеженні через 6 місяців після ГІМ незалежно від тактики лікування достовірно нижчий рівень ХС ЛПВЩ спостерігався у хворих, які мали в анамнезі ЦД 2 типу, в порівнянні з хворими, які не мали дану супутню патологію (1,47±0,07 ммоль/л; 1,6 ±0,06 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

У хворих на ЦД 2 типу через 6 місяців після ГІМ та проведення КВГ із стентуванням, мав місце достовірно вищий рівень ХС ЛПВЩ, порівнюючі з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією (1,53±0,07 ммоль/л; 1,44±0,06 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після перенесеної коронарної події у хворих без супутнього ЦД 2 типу після проведеної реваскуляризації мав місце достовірно вищий рівень ХС ЛПВЩ, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (1,63±0,05 ммоль/л; 1,55±0,03 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

В ході диссертаційної роботи було визначено, що через 6 місяців після ГІМ при наявності у хворих ЦД 2 типу був достовірно вищий рівень ТГ в порівнянні з хворими, які не мали даної супутньої патології незалежно від проведеної тактики лікування (2,04±0,2 ммоль/л; 1,36±0,14 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

При повторному обстеженні у хворих з супутнім ЦД 2 типу, яким була проведена КВГ із стентуванням, мав місце достовірно нижчий рівень ТГ, порівнюючі з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією (1,64±0,16 ммоль/л; 2,15±0,15 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після перенесеного ГІМ у хворих без супутнього метаболічного порушення після проведеного ПКВ мав місце достовірно нижчий рівень ТГ, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну

медикаментозну терапію (1,25±0,03 ммоль/л; 1,51±0,05 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після ГІМ при наявності у хворих супутнього ЦД 2 типу був достовірно вищий показник КА в порівнянні з хворими, які не мали даної супутньої патології незалежно від обраної тактики лікування (2,22±0,41 ммоль/л; 1,09±0,22 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

При повторному обстеженні у хворих, які мали супутній ЦД 2 типу, після проведеної КВГ із стентуванням, мав місце достовірно нижчий показник КА, порівнюючі з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією (1,75±0,07 ммоль/л; 2,45±0,29 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після перенесеного ГІМ у хворих без супутньої патології після проведеного ПКВ мав місце достовірно нижчий показник КА, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (0,93 ммоль/л±0,09 ммоль/л; 1,34 ммоль/л±0,08 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

Динаміка середніх показників ліпідного обміну продемонстрована в таблиці 6.4.

Виходячі з вищезазначеного, слід зазначити, що проведена в ході лікування КВГ із стентуванням коронарних артерій з використанням гіполіпідемічних препаратів сприяла більш швидкій динаміці показників ліпідного профілю на відміну від стандартної антикоагулянтної терапіїї з антитромбоцитарними препаратами на тлі прийому гіполіпідемічних засобів, що найбільш виражено при наявності у хворих супутньої патології у вигляді ЦД 2 типу.

Таблиця 6.4

Динаміка середніх показників ліпідного обміну в обстежуваних хворих у залежності від обраної тактики лікування (M±m)

Показник	Хворі на ГІМ із супутнім ЦД 2 типу (n=70)				Хворі на ГІМ (n=50)				p
	КВГ + (n= 20)		КВГ - (n= 50)		КВГ + (n= 29)		КВГ - (n= 21)		
	1-ша доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	1-ша доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	1-ша доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	1-ша доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	
	1	2	3	4	5	6	7	8	
ЗХС, ммоль/л	7,84±1,56	4,16±0,08	6,8±0,54	4,96±0,24	5,58±0,53	3,14±0,1	5,26±0,77	3,62±0,08	$p_{1,2}<0,00001$ $p_{3,4}<0,00001$ $p_{1,3}<0,05$ $p_{2,4}<0,00001$ $p_{5,6}<0,00001$ $p_{7,8}<0,00001$ $p_{5,7}<0,00001$ $p_{6,8}<0,00001$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	5,37±1,62	1,82±0,08	4,33±0,52	2,54±0,23	3,13±0,53	0,96±0,14	2,91±0,77	1,38±0,08	$p_{1,2}<0,00001$ $p_{3,4}<0,00001$ $p_{1,3}<0,00001$ $p_{2,4}<0,00001$ $p_{5,6}<0,00001$ $p_{7,8}<0,00001$ $p_{5,7}<0,00001$ $p_{6,8}<0,00001$

ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,7±0,09	0,37±0,01	0,62±0,09	0,44±0,03	0,48±0,08	0,26±0,01	0,45±0,08	0,31±0,01	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{3,4}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,4}$<0,00001 $p_{5,6}$<0,00001 $p_{7,8}$<0,00001 $p_{5,7}$<0,00001 $p_{6,8}$<0,00001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,93±0,25	1,53±0,07	1,1±0,17	1,44±0,06	1,4±0,19	1,63±0,05	1,43±0,18	1,55±0,03	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{3,4}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,4}$<0,00001 $p_{5,6}$<0,00001 $p_{7,8}$<0,00001 $p_{5,7}$<0,00001 $p_{6,8}$<0,00001
ТГ, ммоль/л	3,4±0,46	1,64±0,02	3,03±0,45	2,15±0,15	2,32±0,4	1,25±0,03	1,98±0,55	1,51±0,05	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{3,4}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,4}$<0,00001 $p_{5,6}$<0,00001 $p_{7,8}$<0,00001 $p_{5,7}$<0,00001 $p_{6,8}$<0,00001
КА	8,46±4,31	1,75±0,07	5,43±1,47	2,45±0,29	3,09±0,87	0,93±0,09	2,81±0,85	1,34±0,08	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{3,4}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,4}$<0,00001 $p_{5,6}$<0,00001 $p_{7,8}$<0,00001 $p_{5,7}$<0,00001 $p_{6,8}$<0,00001

6.4 Динаміка рівня тропоніну І у хворих на ГІМ з цукровим діабетом 2 типу в залежності від тактики лікування

Через 6 місяців після ГІМ незалежно від обраної тактики лікування достовірно вищий рівень тропоніну І спостерігався у хворих, які мали в анамнезі ЦД 2 типу, в порівнянні з хворими, які не мали дану супутню патологію (0,41±0,07 ммоль/л; 0,14 ±0,05 ммоль/л відповідно, $p<0,00001$).

При повторному обстеженні у хворих на ЦД 2 типу, яким була проведена КВГ із стентуванням, мав місце достовірно нижчий рівень тропоніну І, порівнюючі з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією (0,33±0,03 ммоль/л; 0,45±0,04 ммоль/л відповідно, $p<0,00001$).

Через 6 місяців після перенесеної коронарної події у хворих без супутнього ЦД 2 типу після проведеної реваскуляризації мав місце достовірно нижчий рівень тропоніну І, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (0,11±0,01 ммоль/л; 0,2±0,01 ммоль/л відповідно, $p<0,00001$).

Динаміка середніх рівнів тропоніну І продемонстрована у таблиці 6.5.

Таблиця 6.5

Динаміка середніх рівнів тропоніну І в обстежуваних хворих у залежності від обраної тактики лікування (M±m)

Групи хворих				Тропонін І, нг/мл	p
Хворі на ГІМ із супутнім ЦД 2 типу (n=70)	КВГ+	1-ша доба ГІМ	1	6,97±2,21	$p_{1,2}<0,00001$ $p_{3,4}<0,00001$ $p_{1,3}<0,05$ $p_{2,4}<0,00001$ $p_{5,6}<0,00001$ $p_{7,8}<0,00001$ $p_{5,7}<0,00001$ $p_{6,8}<0,00001$
		Через 6 місяців після ГІМ	2	0,33±0,03	
	КВГ-	1-ша доба ГІМ	3	4,06±2,26	
		Через 6 місяців після ГІМ	4	0,45±0,04	
Хворі на ГІМ (n=50)	КВГ+	1-ша доба ГІМ	5	2,63±1,32	
		Через 6 місяців після ГІМ	6	0,11±0,01	
	КВГ-	1-ша доба ГІМ	7	2,92±1,82	
		Через 6 місяців після ГІМ	8	0,2±0,01	

Таким чином, тактика лікування зі застосуванням КВГ з подальшим стентуванням коронарних артерій сприяє більш швидкій позитивній динаміці рівня тропоніну І в порівнянні з динамікою рівня даного показника при використанні стандартної антикоагулянтної терапіїї з антитромбоцитарними препаратами, що найбільше виражено при наявності у хворих ЦД 2 типу.

6.5 Динаміка показників кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ з цукровим діабетом 2 типу в залежності від тактики лікування

Через 6 місяців після перенесеної коронарної події незалежно від тактики лікування достовірно вищий показник КДО спостерігався у хворих, які мали в анамнезі ЦД 2 типу, в порівнянні з хворими, які не мали дану супутню патологію (117,89±12,94 мл; 79,25±7,6 мл відповідно, $p<0,00001$).

При повторному обстеженні у хворих при наявності ЦД 2 типу після проведеної КВГ із стентуванням, мав місце достовірно нижчий показник КДО, порівнюючі з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія з подвійною антитромбоцитарною терапією (103,86±4,75 мл; 124,74±9,69 мл відповідно, $p<0,00001$).

Через 6 місяців після перенесеної коронарної події у хворих без супутнього ЦД 2 типу після проведеної реваскуляризації мав місце достовірно нижчий показник КДО, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (73,41±2,24 мл; 88,32±1,29 мл відповідно, $p<0,00001$).

По результатам дослідження було визначено, що через 6 місяців після ГІМ при наявності у хворих ЦД 2 типу був достовірно вищий показник КСО в порівнянні з хворими, які не мали даної супутньої патології незалежно від проведеної тактики лікування (67,67±11,42 мл; 41,55±5,84 мл відповідно, $p<0,00001$).

При повторному обстеженні у хворих з супутнім ЦД 2 типу, яким була проведена КВГ із стентуванням, мав місце достовірно нижчий показник КСО,

порівнюючі з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією (61,6±5,49 мл; 70,64±12,41 мл відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після перенесеного ГІМ у хворих без супутнього метаболічного порушення після проведеного ПКВ мав місце достовірно нижчий показник КСО, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (31,17±2,03 мл; 48,7±1,67 мл відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після ГІМ при наявності у хворих супутнього ЦД 2 типу відзначався достовірно вищий показник КДР в порівнянні з хворими, які мали ізольований ГІМ незалежно від проведеної тактики лікування (4,99±0,25 см; 4,21±0,17 см відповідно, p<0,00001).

При повторному обстеженні у хворих, які мали супутній ЦД 2 типу, після проведеної КВГ із стентуванням, мав місце достовірно нижчий показник КДР, порівнюючі з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією (4,73±0,1 см; 5,11±0,19 см відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після ГІМ у хворих без супутньої патології після проведеного ПКВ мав місце достовірно нижчий показник КДР, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (4,08±0,05 см; 4,41±0,03 см відповідно, p<0,00001).

При вторинному обстеженні через 6 місяців після ГІМ незалежно від тактики лікування достовірно вищий показник КСР спостерігався у хворих, які мали в анамнезі ЦД 2 типу, в порівнянні з хворими, які не мали дану супутню патологію (3,96±0,23 см; 3,24 ±0,2 см відповідно, p<0,00001).

У хворих з супутнім ЦД 2 типу через 6 місяців після перенесеного ГІМ та проведення КВГ із стентуванням, мав місце достовірно нижчий показник КСР, порівнюючі з хворими, яким була проведена стандартна медикаментозна терапія (3,78±0,15 см; 4,05±0,2 см відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після перенесеної коронарної події у хворих без супутнього ЦД 2 типу після проведеної реваскуляризації мав місце достовірно нижчий показник КСР, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (3,12±0,17 см; 3,43±0,05 см відповідно, p<0,00001).

В ході диссертаційної роботи було визначено, що через 6 місяців після ГІМ при наявності у хворих ЦД 2 типу був достовірно нижчий показник ФВ в порівнянні з хворими, які не мали даної супутньої патології незалежно від проведеної тактики лікування (41,64±3,2%; 47,8±3,21% відповідно, p<0,00001).

При повторному обстеженні у хворих, які мали супутній ЦД 2 типу в анамнезі після проведеної КВГ із стентуванням, мав місце достовірно вищий показник ФВ, порівнюючі з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією (42,12±2,95%; 40,65±3,54% відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після перенесеного ГІМ у хворих без супутнього метаболічного порушення після проведеного ПКВ із стентуванням коронарних артерій мав місце достовірно вищий показник ФВ, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (49,32±2,98%; 45,44±1,85% відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після ГІМ при наявності у хворих супутнього ЦД 2 типу був достовірно вищий показник ТЗСЛШ в порівнянні з хворими, які не мали даної супутньої патології незалежно від проведеної тактики лікування (1,31±0,06 см; 1,22±0,04 см відповідно, p<0,00001).

При повторному обстеженні у хворих, які мали в анамнезі ЦД 2 типу, після проведеної КВГ із стентуванням, мав місце достовірно нижчий показник ТЗСЛШ, порівнюючі з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією (1,29±0,08 см; 1,31±0,05 см відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців у хворих після перенесеного ГІМ без супутнього метаболічного розладу після проведеного ПКВ мав місце достовірно нижчий показник ТЗСЛШ, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (1,2±0,04 см; 1,24±0,02 см відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після перенесеної коронарної події незалежно від тактики лікування достовірно вищий показник ТМШП спостерігався у хворих, які мали в анамнезі ЦД 2 типу, в порівнянні з хворими, які не мали дану супутню патологію (1,23±0,04 см; 1,19±0,02 см відповідно, p<0,00001).

При повторному обстеженні у хворих на ЦД 2 типу після проведеної КВГ із стентуванням, мав місце достовірно нижчий показник ТМШП в порівнянні з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія з подвійною антитромбоцитарною терапією (1,21±0,03 см; 1,23±0,05 см відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після перенесеної коронарної події у хворих без супутнього ЦД 2 типу після проведеної реваскуляризації мав місце достовірно нижчий показник ТМШП, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (1,18±0,02 см; 1,2±0,01 см відповідно, p<0,00001).

В ході дослідження було визначено, що через 6 місяців після ГІМ при наявності у хворих ЦД 2 типу відзначався достовірно більший розмір ЛП в порівнянні з хворими, які не мали даної супутньої патології незалежно від проведеної тактики лікування (3,29±0,09 см; 3,14±0,06 см відповідно, p<0,00001).

При повторному обстеженні у хворих з супутнім ЦД 2 типу, яким була проведена КВГ із стентуванням, мав місце достовірно менший розмір ЛП, порівнюючі з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією (3,57±0,26 см; 3,75±0,15 см відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після перенесеного ГІМ у хворих без супутнього метаболічного порушення після проведеного ПКВ мав місце достовірно менший розмір ЛП, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну

антикоагулянтну з подвійною антитромбоцитарною терапією (3,29±0,06 см; 3,36±0,07 см відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після коронарної події при наявності у хворих супутнього ЦД 2 типу був достовірно більший розмір аорти в порівнянні з хворими, які мали ізольований ГІМ незалежно від проведеної тактики лікування (3,29±0,09 см; 3,14±0,06 см відповідно, p<0,00001).

При повторному обстеженні у хворих, які мали супутній ЦД 2 типу, після проведеної КВГ із стентуванням, мав місце достовірно менший розмір аорти, порівнюючі з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією (3,27±0,05 см; 3,29±0,11 см відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після ГІМ у хворих без супутньої патології після проведеного ПКВ мав місце достовірно менший розмір аорти, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (3,11±0,04 см; 3,18±0,06 см відповідно, p<0,00001).

При вторинному обстеженні через 6 місяців після ГІМ незалежно від тактики лікування достовірно вищий показник УО спостерігався у хворих, які мали в анамнезі ЦД 2 типу, в порівнянні з хворими, які не мали дану супутню патологію (49,19±6,05 мл; 37,76 ±3 мл відповідно, p<0,00001).

У хворих з супутнім ЦД 2 типу через 6 місяців після перенесеного ГІМ та проведення КВГ із стентуванням, мав місце достовірно нижчий показник УО, порівнюючі з хворими, яким була проведена стандартна медикаментозна терапія (42,31±2,7 мл; 52,54±4,03 мл відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після перенесеної коронарної події у хворих без супутнього ЦД 2 типу після проведеної реваскуляризації мав місце достовірно нижчий показник УО, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (36,24±2,72 мл; 40,12±1,58 мл відповідно, p<0,00001).

Вищезазначені показники кардіогемодинаміки через 6 місяців після лікування продемонстровані у таблиці 6.6.

Таблиця 6.6

Динаміка середніх показників структурно-функціонального стану міокарда в обстежуваних хворих в залежності від обраної тактики лікування (M±m)

Показник	Хворі на ГІМ із супутнім ЦД 2 типу (n=70)				Хворі на ГІМ (n=50)				p
	КВГ + (n=20)		КВГ - (n=50)		КВГ + (n=29)		КВГ - (n=21)		
	1-ша доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	1-ша доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	1-ша доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	1-ша доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	
	1	2	3	4	5	6	7	8	
КДО, мл	187,47±42,5	103, 86±4,75	157,23±29,68	124,74±9,69	138,51±22,79	73,41±2,24	128,26±30,56	88,32±1,29	$p_{1,2}<0,00001$ $p_{3,4}<0,00001$ $p_{1,3}>0,05$ $p_{2,4}<0,00001$ $p_{5,6}<0,00001$ $p_{7,8}<0,00001$ $p_{5,7}<0,00001$ $p_{6,8}<0,00001$
КСО, мл	118,86±36,4	61,6±5,49	98,85±23,29	70,64±12,41	78,2±19,52	37,17±2,03	77,37±24,67	48,7±1,67	$p_{1,2}<0,00001$ $p_{3,4}<<0,00001$ $p_{1,3}<0,00001$ $p_{2,4}<0,00001$ $p_{5,6}<0,00001$ $p_{7,8}<0,00001$ $p_{5,7}<0,00001$ $p_{6,8}<0,00001$

КДР, см	6,07±0,62	4,73±0,1	5,62±0,52	5,11±0,19	5,31±0,41	4,08±0,05	5,11±0,58	4,41±0,03	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{3,4}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,4}$<0,00001 $p_{5,6}$<0,00001 $p_{7,8}$<0,00001 $p_{5,7}$<0,00001 $p_{6,8}$<0,00001
КСР, см	4,94±0,7	3,78±0,15	4,55±0,56	4,05±0,2	4,13±0,48	3,12±0,17	4,09±0,57	3,43±0,05	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{3,4}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,4}$<0,00001 $p_{5,6}$<0,00001 $p_{7,8}$<0,00001 $p_{5,7}$<0,00001 $p_{6,8}$<0,00001
ФВ, %	37,6±7,52	40,65±3,54	38,24±6,49	42,12±2,95	45,21±8,33	49,32±2,98	41±7,33	45,44±1,85	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{3,4}$<0,005 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,4}$<0,00001 $p_{5,6}$<0,00001 $p_{7,8}$<0,00001 $p_{5,7}$<0,00001 $p_{6,8}$<0,00001
ТЗСЛШ, см	1,38±0,15	1,29±0,08	1,34±0,19	1,31±0,05	1,31±0,16	1,2±0,04	1,3±0,14	1,24±0,02	$p_{1,2}$>0,05 $p_{3,4}$>0,05 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,4}$<0,00001 $p_{5,6}$<0,00001 $p_{7,8}$<0,00001 $p_{5,7}$<0,00001 $p_{6,8}$<0,00001

ТМШП, см	1,31±0,17	1,21± 0,03	1,25±0,07	1,23±0,05	1,29±0,11	1,18±0,02	1,24±0,10	1,2±0,01	$p_{1,2}$>0,05 $p_{3,4}$>0,05 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,4}$<0,00001 $p_{5,6}$<0,00001 $p_{7,8}$<0,00001 $p_{5,7}$<0,00001 $p_{6,8}$<0,00001
ЛП, см	4,13±0,29	3,57± 0,26	4,04±0,33	3,75±0,15	3,63±0,39	3,36±0,07	4±0,51	3,29±0,06	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{3,4}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,4}$<0,00001 $p_{5,6}$<0,00001 $p_{7,8}$<0,00001 $p_{5,7}$<0,00001 $p_{6,8}$<0,00001
аорта, см	3,4± 0,33	3,27± 0,05	3,38±0,24	3,29±0,11	3,35±0,2	3,11±0,04	3,26±0,23	3,18± 0,06	$p_{1,2}$<0,005 $p_{3,4}$<0,005 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,4}$<0,00001 $p_{5,6}$<0,00001 $p_{7,8}$<0,00001 $p_{5,7}$<0,00001 $p_{6,8}$<0,00001
УО, мл	68,61± 12,19	42,31± 2,7	57,64±11,68	52,54±4,03	60,3±10,31	36,24±2,72	52,45±9,76	40,12± 1,58	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{3,4}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,4}$<0,00001 $p_{5,6}$<0,00001 $p_{7,8}$<0,00001 $p_{5,7}$<0,00001 $p_{6,8}$<0,00001

Отримані в ході дослідження, дані свідчать про перевагу впливу коронарографії з подальшим стентуванням у порівнянні з застосуванням антикоагулянтів з подвійною антитромбоцитарною терапією на структурно-функціональний стан міокарда, особливо при наявності ЦД 2 типу.

Результати розділу 6 висвітлено у наступних публікаціях:

1.Фельдман Д. А. Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу протягом 6 місяців спостереження./ Д.А.Фельдман// Вістник Вінницького національного медичного університету. №1 (26).– 2022. – С. 59-65. Вінниця, Україна, березень 2022 р.

2. Фельдман Д. А. Динаміка показників ліпідного профілю крові у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу в залежності від обраної тактики лікування. / Д.А.Фельдман // Український журнал медицини, біології та спорту. Том 7 №3 (37). – 2022. – С. 183-191. Миколаїв, Україна, 15 червня 2022 р.

3. Фельдман Д. А. Динаміка рівня ендотеліального моноцитактивуючого пептиду-II у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу. / Д.А.Фельдман // Український журнал медицини, біології та спорту. Том 7 №6 (40). – 2022. – С. 109-115. Миколаїв, Україна, 29 листопада 2022 р.

4. Фельдман Д. А. Динаміка рівня асиметричного диметиларгініну у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. / Д. А. Фельдман, Н.Г.Риндіна, В.П.Безкишкий // Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття». – 2023. – С. 124-125. Харків, Україна, 13-15 лютого 2023 р.

РОЗДІЛ 7
ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО МОНОАЦИТАКТИВУЮЧОГО ПЕПТИДУ-II (EMAP-II) ТА АСИМЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГІНІНУ (ADMA) ЩОДО РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ТА СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ ПРОТЯГОМ 6-МІСЯЧНОГО ТЕРМІНУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ІРФАРКТУ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання та СН є основною причиною захворюваності та смертності хворих на ЦД [242].

Раннє виявлення ГІМ є важливим, оскільки ця коронарна подія може призвести до хронічної СН, раптової смерті та інших наслідків [243].

Аналіз клінічного перебігу ГІМ у хворих з ЦД 2 типу та без нього виявив наявність низки ускладнень, що обумовило необхідність оцінки прогностичних можливостей маркерів ендотеліальної функції (ADMA та EMAP-II) для виявлення групи високого ризику розвитку ускладнень й побудови прогностичних моделей.

У 42,5% хворих у групі ЦД 2 типу госпітальний період ГІМ ускладнився розвитком ГСН вище II класу за шкалою Killip. У 20 хворих (28,57%) на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та у 3 хворих (6%) на ізольований ГІМ був виявлений III клас СН за шкалою Killip - ГЛШН – набряк легень. Доведено, що госпітальна смертність прямо пропорційна класу СН за шкалою Killip. Наявність III класу СН за шкалою Killip - ГЛШН – набряку легень свідчить про високий ризик розвитку летального наслідку в госпітальному періоді ГІМ [245]. Такі дані обумовили необхідність проведення наступного етапу дослідження, а саме, аналізу предикторних властивостей параметрів, що вивчаються, у відношенні розвитку такого ускладнення як ГЛШН.

Для вирішення даного питання було побудовано ROC (Receiver Operator Characteristic) криві на плоскості чутливість – специфічність з оцінкою площі під кривою, що відображує прогностичні характеристики досліджуваного параметра.

На рис. 7.1 та у табл. 7.1 наведено результати побудови ROC-кривої, згідно з якою EMAP-II показав прогностичні властивості у відношенні розвитку III класу СН за шкалою Killip - ГЛШН – набряку легень у хворих у госпітальному періоді ГІМ. Показник EMAP-II виявив високі характеристики чутливості (66,67%) та специфічності (82,61%).

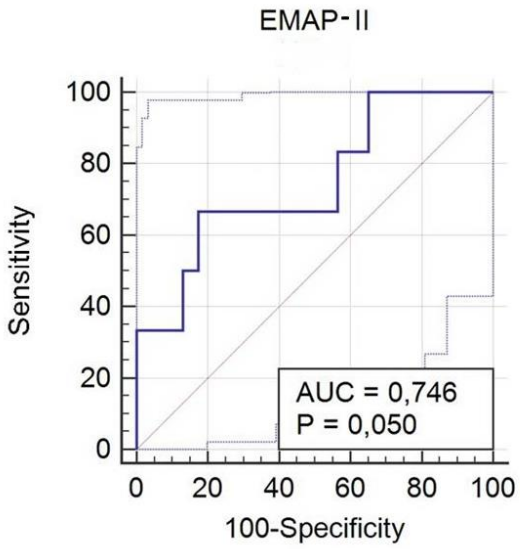

Рис.7.1 Предикторна інформативність EMAP-II щодо розвитку III класу СН за шкалою Killip - ГЛШН – набряку легень у госпітальному періоді ГІМ у хворих на ЦД 2 типу

Таблиця 7.1

Предикторна інформативність EMAP-II щодо розвитку III класу СН за шкалою Killip – ГЛШН – набряку легень у госпітальному періоді ГІМ у хворих на ЦД 2 типу

Показник	AUC	Стандартна похибка	95% довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
EMAP-II	0,746	0,13	0,551	0,889

Результати ROC-аналізу, наведені у табл. 7.1 та на рис. 7.1, демонструють прогностичні властивості EMAP-II з високою чутливістю та специфічністю, а саме, при значенні даного показника > 1,96 нг/мл прогнозують розвиток III класу СН за шкалою Killip – ГЛШН – набряку легень у госпітальному періоді ГІМ у хворих з ЦД 2 типу.

Як приклад використання предикторних властивостей EMAP-II наводимо витяг з історії хвороби № 1099. Хворий В., 64 роки, перебував на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні для хворих на гострий інфаркт міокарда КНП «Міська клінічна лікарня № 27» ХМР з 14.09.2018 р. по 28.09.2018 р. з діагнозом: ІХС. Гострий (13.09.2018 р.) Q-позитивний передній інфаркт міокарда. Атеросклеротичний кардіосклероз. Атеросклероз аорти, коронарних артерій. СН II А ст. з систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Гіпертонічна хвороба III ст., 3 ст., ризик дуже високий. ГЛШН – набряк легенів (15.09.2018 р.). Цукровий діабет 2 типу, середньої тяжкості, декомпенсований. При надходженні до лікарні хворий пред'являв скарги на інтенсивний загрудинний біль з іррадіацією в обидві руки, виражену загальну слабкість. З анамнезу відомо, що хворий страждав на гіпертонічну хворобу протягом тривалого часу, максимальні цифри АТ 200/100 мм рт. ст. З даного приводу періодично приймав каптоприл та кардіомагніл. Раніше інфаркти, інсульти, порушення ритму заперечує. Дане погіршення стану 13.09.2018 р., коли вдома після прогулянки, о 20:00, у нього з'явився інтенсивний загрудинний біль стискаючого характеру з іррадіацією в обидві руки. Для усунення больового синдрому хворий застосував корвалмент, але больовий синдром поступово зростав за інтенсивністю. З вищезазначеного приводу вночі була викликана швидка медична допомога (ШМД). Зі слів хворого бригадою ШМД був виміряний АТ, знята ЕКГ (ритм синусовий, блокада задньо-нижньої ніжки пучка Гіса, порушення процесів реполяризації по задній стінці, відсутність адекватного зростання зубця R у відведеннях V2-V4), надана допомога. Хворому була запропонована госпіталізація до лікувального

закладу від якої він категорично відмовився. Після наданої медичної допомоги стан хворого покращився та він заснув. 14.09.2018 р. хворий вдома був оглянутий сімейним лікарем, видано направлення на госпіталізацію до КНП «Міська клінічна лікарня №13» ХМР. Хворий на таксі у супроводі жінки приїхав до приймального відділення КНП «Міська клінічна лікарня №13» ХМР, був госпіталізований до кардіологічного відділення. Хворий був оглянутий лікарем, знята ЕКГ (ритм синусовий, блокада задньо-нижньої ніжки пучка Гіса, нормалізація процесів реполяризації по задній стінці) виконаний якісний тропоніновий тест (слабо позитивний за тропоніном І). Хворому була надана допомога – аспірин, клопідогрель, гепарин. Була викликана спеціалізована бригада ШМД для траспортировки хворого до профільного стаціонару. 14.09.2018 р. о 16:50 хворий був доставлений бригадою ШМД до приймального відділення КНП «Міська клінічна лікарня №27» ХМР, госпіталізований у відділення інтенсивної терапії з діагнозом: ІХС. Гострий (13.09.2018 р.) задній інфаркт міокарда. Об´єктивно: загальний стан середньої важкості. Свідомість ясна. Статура правильна, підвищенного харчування. (ІМТ-28 кг/м^2). Шкіра, видимі слизові оболонки чисті, ціаноз губ. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені. Щитоподібна, грудні залози без патологічних ущільнень. ЧДР – 18 в 1 хв. Над легенями перкуторно – легеневий звук. Аускультативно над легенями – ослаблене везикулярне дихання. Межі серцевої тупості розширені на 2,0 см від лівої середньоключичної лінії. Тони серця приглушені, ритмічні. АТ 160/90 мм рт. ст. ЧСС = 92 в хв., PS = 92 в хв. Язик вологий, чистий. Живіт м’який, безболісний. Печінка + 2 см з-під краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Периферічних набряків немає. Стул, діурез, зі слів хворого, без особливостей. Сатурація кисню 93%. Хворому було визначено кількісний тропонін І (15.09.2018 р. – 2,3 нг/мл), ЕМАР-ІІ (14.09.2018 р – 3,98 нг/мл). При проведенні діагностичних заходів також було зафіксовано: ЕКГ від 14.09.2018 р. о 17:10 – ритм синусовий, блокада задньо-нижньої ніжки пучка Гіса, горизонтальна

депресія сегмента ST у відведеннях V4-V6. У клінічному аналізі крові від 15.09.2018 р.- лейкоцитоз (лейкоцити $14*10^9$/л). Ехо-КГ від 15.09.2018 р. – гіпокінезія по задній стінці, дилатація лівого передсердя, ГМЛШ. ФВ 24%. Хворому було проведено лікування: еноксапарин, атрогрель, аспірин, евойд, еналаприл, метопролол, паноцид, фуросемід, спіронолактон, корвітин. На 3-тю добу ГІМ (15.09.2018 р.) у хворого з'явилися скарги на задуху та почуття браку повітря в стані спокою, що посилювались в горизонтальному положенні. ЧДР – 24 в 1 хв. Аускультативно над легенями – ослаблене везикулярне дихання, в нижньо-бокових відділах з обох боків вислуховуються вологі дрібнопухирчасті хрипи. Стан хворого був розцінений як ГЛШН – набряк легень. На 3-тю добу ГІМ (15.09.2018 р.) у хворого розвинулася ГЛШН – набряк легень, що підтверджує прогностичну цінність вимірювання EMAP-II на 1-шу добу захворювання та може бути використовано в практичній діяльності закладів охорони здоров'я.

На рис. 7.2 та у табл. 7.2 наведено результати побудови ROC-кривої, згідно з якою ADMA показав прогностичні властивості у відношенні розвитку III класу СН за шкалою Killip - ГЛШН – набряку легень у хворих на ГІМ. Показник ADMA також виявив високі характеристики чутливості (66,67%) та специфічності (86,96%).

Результати ROC-аналізу, що наведені у табл. 7.2 та на рис. 7.2, демонструють прогностичні властивості ADMA з високою чутливістю та специфічністю, а саме, при значенні даного показника > 2,31 мкмоль/л прогнозують розвиток III класу СН за шкалою Killip – ГЛШН – набряку легень у госпітальному періоді ГІМ у хворих з ЦД 2 типу.

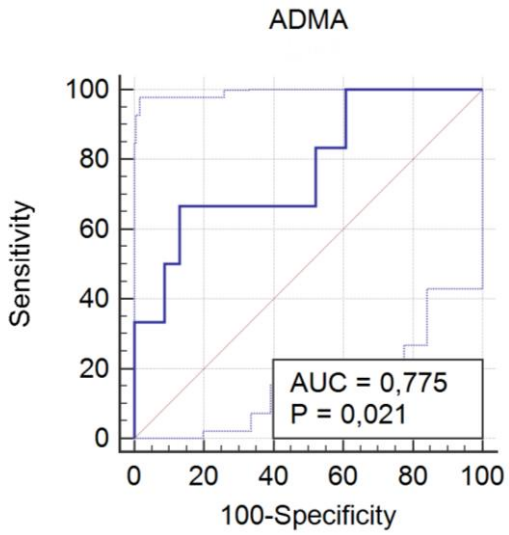

Рис.7.2 Предикторна інформативність ADMA щодо розвитку III класу СН за шкалою Killip – ГЛШН – набряку легень у госпітальному періоді ГІМ у хворих з ЦД 2 типу

Таблиця 7.2

Предикторна інформативність ADMA щодо розвитку III класу СН за шкалою Killip – ГЛШН – набряку легень у госпітальному періоді ГІМ у хворих з ЦД 2 типу

Показник	AUC	Стандартна похибка	95% довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
ADMA	0,775	0,12	0,583	0,908

Приклад використання прогностичних властивостей ADMA наведений в історії хвороби № 135546. Хворий І., 66 років, перебував на стаціонарному лікуванні в 1-ому кардіологічному відділенні Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті №1 філії «Центр охорони здоров'я» Акціонерного товариства «Українська залізниця» з 27.05.2019 р. по 08.06.2019 р. з діагнозом: ІХС. Гострий (27.05.2019 р.) задній інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST. Атеросклеротичний кардіосклероз. Атеросклероз аорти, коронарних артерій. Стенозуючий коронаросклероз (КВГ 27.05.2019 р.). Стентування другої порції

середнього сегмента правої коронарної артерії стентом Commander (BMS) 3.5 х 15 мм, стентування першої порції середнього сегмента правої коронарної артерії стентом Commander (BMS) 3.5 х 18 мм (27.05.2019 р.). ГСН III за шкалою Killip: ГЛШН – набряк легень (28.05.2019 р.). Гіпертонічна хвороба III ст., 3 ступеня, ризик дуже високий. Цукровий діабет 2 типу, важка форма. Ожиріння I ступеня. При надходженні до лікарні хворий пред'являв скарги на інтенсивний давлячий біль за грудиною з іррадіацією в обидві руки, виражену загальну слабкість. З анамнезу відомо, що хворий страждав на гіпертонічну хворобу протягом 20 років, максимальні цифри АТ 200/100 мм рт ст. З даного приводу постійно приймав гіпотензивні препарати, назви яких не пам'ятає. Раніше інфаркти, інсульти, порушення ритму заперечує. Дане погіршення стану 27.05.2019 р., коли вдома о 10:40 без явної причини з'явилися скарги на жгучий біль за грудиною з ірадіацією в руки та шию, холодний піт, виражену загальну слабкість. Самостійно лікарські засоби не приймав, негайно викликав ШМД. Бригадою ШМД був зафіксований АТ 130/80 мм рт ст., знята ЕКГ (ознаки гострого інфаркту міокарда), надана допомога – брилінта, фленокс, нітрогліцерин. О 12:51 27.05.2019 р. хворий бригадою ШМД був доставлений до приймального відділення Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті №1 філії «Центр охорони здоров'я» Акціонерного товариства «Українська залізниця», госпіталізований у 1-ше кардіологічне відділення з діагнозом: ІХС. Гострий (27.05.2029 р.) інфаркт міокарда. Об´єктивно: Стан тяжкий. Свідомість ясна. Правильної статури, підвищеного харчування (ІМТ – 31,6 кг/м^2). Шкіра, видимі слизові оболонки чисті, бліді, сухі. Положення у ліжку горизонтальне. Периферійні лімфовузли не збільшені. Щитовидна, грудні залози без вогнищевих ущільнень. Перкуторно над легенями легеневої звук. Аускультативно над легенями везикулярне дихання з жорстким відтінком. ЧДР =16 в 1 хв. Межі відносної серцевої тупості розширені вліво на 1,5 см назовні від лівої середньоключичної лінії. Тони серця ритмічні, приглушені. АТ - 140/80 мм рт. ст., ЧСС 80 уд. в хв., PS = 80 уд. в хв. Язик

вологий, чистий. Живіт м'який, безболісний, збільшений у розмірах за рахунок підшкірно-жирової клітковини. Печінка – у краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Периферичних набряків немає. Стул, діурез, зі слів хворого, без особливостей. Сатурація кисню 92%. Хворому було визначено кількісний тропонін І (27.05.2019 р – 4,28 нг/мл), ADMA (27.05.2019 р. – 2,52 мкмоль/л). При проведенні діагностичних заходів також було зафіксовано: ЕКГ від 27.05.2019 р.– ритм синусовий, правильний, елевація сегмента ST >2 мм у відвіденнях II, III, aVF, депресія сегмента ST у відв. aVL, ГМЛШ. У клінічному аналізі крові від 27.05.2019 р.- збільшення ШОЕ до 18 мм/год. Ехо-КГ від 27.05.2019 р. – гіпокінезія по задній стінці, ГМЛШ. ФВ 39%. Хворому було виконано КВГ (27.05.2019 р.) – стентування другої порції середнього сегмента правої коронарної артерії стентом Commander (BMS) 3.5 х 15 мм, стентування першої порції середнього сегмента правої коронарної артерії стентом Commander (BMS) 3.5 х 18 мм. Хворий отримував терапію: фленокс, брилінта, лоспірин, аторвастатин, вальсакор, метопролол, нітрогліцерин, золопент, інгаляція зволоженого кисню. На 2-гу добу ГІМ (28.05.2019 р.) у хворого з'явилися скарги на відчуття нестачі повітря, задишку в стані спокою, ЧДР – 26 в 1 хв. Аускультативно над всією поверхнею легень – вологі дрібнопухирчасті хрипи. Стан хворого був розцінений як ГЛШН – набряк легень. У хворого на 2-гу добу ГІМ (28.05.2019 р.) розвинулася ГЛШН – набряк легень, що підтверджує прогностичну цінність вимірювання ADMA на 1-шу добу захворювання та може бути використовано в практичній діяльності закладів охорони здоров'я.

Отримані дані щодо прогностичних можливостей з високою чутливістю та специфічністю даного показника обумовили необхідність наступного етапу дослідження, а саме побудови моделі прогнозу розвитку III класу СН за шкалою Killip – ГЛШН – набряку легень у хворих на ГІМ із залученням показника ендотеліальної функції ЕМАР-II. Умовою побудови моделі стало внесення даних щодо наявного ЦД 2 типу у хворих. Розроблено

багатофакторну логістичну регресійну модель прогнозу розвитку ГЛШН у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та без нього за допомогою ADMA.

$$p_{(\text{ГЛШН}=1)} = \frac{1}{1 + 2.718282^{-\left(-1.02586 - 1.54037 \times \begin{cases} 1, \text{якщо ЦД}=0 \\ -1, \text{якщо ЦД}=1 \end{cases} + 1.31321 \times \begin{cases} 1, \text{якщо стать}=\text{ж} \\ -1, \text{якщо стать}=\text{ч} \end{cases} - 0.54642 \times ADMA\right)}} \quad (7.1)$$

Якщо при підрахуванні результату вийде 1 або цифра, що наближається до 1, ймовірний ризик розвитку ГЛШН у госпітальному періоді ГІМ.

Також за результатами нашого дослідження було розроблено багатофакторну логістичну регресійну модель щодо прогнозу розвитку ГЛШН у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та на ізольований ГІМ за допомогою EMAP-II.

$$p_{(\text{ГЛШН}=1)} = \frac{1}{1 + 2.718282^{-\left(-1.02586 - 1.54037 \times \begin{cases} 1, \text{якщо ЦД}=0 \\ -1, \text{якщо ЦД}=1 \end{cases} + 1.31321 \times \begin{cases} 1, \text{якщо стать}=\text{ж} \\ -1, \text{якщо стать}=\text{ч} \end{cases} - 0.54642 \times EMAP-II\right)}} \quad (7.2)$$

Примітка: ж- жіноча стать; ч – чоловіча стать.

При отриманні результату, що дорівнює або наближається до 1, можна прогнозувати ймовірність розвитку ГЛШН у госпітальному періоду ГІМ.

Як приклад використання предикторних властивостей EMAP-II наводимо витяг з історії хвороби № 5914. Хворий Б., 60 років, перебував на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні для хворих на гострий інфаркт міокарда КНП «Міська клінічна лікарня № 27» ХМР з 20.09.2019 р. по 03.10.2019 р. з діагнозом: ІХС. Гострий (20.09.2019 р.) інфаркт міокарда. Атеросклеротичний кардіосклероз. Атеросклероз аорти, вінцевих артерій. СН ІІ А ст. зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Гіпертонічна хвороба ІІІ ст., 3 ст., ризик дуже високий. Ускладнений гіпертонічний криз (20.09.2019 р.) на догоспітальному етапі. ГЛШН – набряк легень (21.09.2019 р.). Цукровий діабет 2 типу, вторинноінсулінозалежний, тяжка форма, стадія декомпенсації. Ожиріння І ступеня. При надходженні до лікарні хворий пред'являв скарги на дискомфорт під лівою лопаткою, загальну

слабкість. З анамнезу відомо, що хворий страждав на гіпертонічну хворобу протягом останніх 20 років, максимальні цифри АТ 220/110 мм рт. ст. З даного приводу постійно приймав гіпотензивний препарат - конкор. Раніше інфаркти, інсульти, порушення ритму заперечує. Погіршення загального стану з ~ 21:00 20.09.2019 р., коли по дорозі з гаража додому у хворого з'явився інтенсивний біль у грудній клітині стискаючого характеру, відчуття браку повітря, яке наростало під час ходьби. Ледве дійшовши додому, хворий виміряв АТ (220/110 мм рт.ст.). Самостійно прийняв 1 таблетку фенігідину та через деякий час відчув незначне полегшення. Після чого хворий викликав ШМД. Бригадою ШМД був зафіксований АТ 170/90 мм рт ст., знята ЕКГ (ритм синусовий, тахікардія, елевація сегмента ST у відведеннях V2-V4 на 0,5 мм), надана допомога – нітро-мік, аспірин, тромбонет, гепарин. Хворий бригадою ШМД був доставлений до приймального відділення КНП «Міська клінічна дікарня№27» ХМР та був госпіталізований до кардіологічного відділення для хворих на гострий інфаркт міокарда з діагнозом: ІХС. Гострий можливий (20.09.2019 р.) інфаркт міокарда. Об´єктивно: загальний стан середньої тяжкості, у свідомості. Статура правильна, підвищеного харчування (ІМТ – 32 кг/м^2). Шкірна, видимі слизові оболонки блідо-рожеві, легкий ціаноз губ. Периферійні лімфовузли не збільшені. Щитоподібна, грудні залози без патологічних ущільнень. ЧДР - 17 в 1 хв. Над легенями перкуторно – легеневий звук. Аускультативно над легенями везикулярне дихання, ослаблене в нижніх відділах. Межі відносної серцевої тупості розширені на 1,0 см вліво. Тони серця приглушені, ритмічні. АТ 140/90 мм рт. ст. ЧСС = 88 уд. в хв., PS = 88 уд. в хв. Живіт при пальпації м'який, безболісний, збільшений у розмірах за рахунок підшкірно-жирової клітковини. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Периферичних набряків не має. Стул, діурез, зі слів хворого, без особливостей. Сатурація кисню – 96%. Хворому було визначено кількісний тропонін І (21.19.2019 р. – 4,23 нг/мл), ЕМАР-ІІ (21.09.2019 р. – 5,54 нг/мл). Згідно з

результатом розробленої багатофакторної логістичної регресійної моделі щодо прогнозу розвитку ГЛШН у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та на ізольований ГІМ за допомогою EMAP-II було отримано результат 0,97, що свідчить на користь розвитку III класу СН за шкалою Killip – ГЛШН – набряку легень протягом госпітального періоду ГІМ. При проведенні діагностичних заходів також було зафіксовано: ЕКГ від 20.09.2019 р. о 05:56 – ритм синусовий, тахікардія, елевація сегмента ST у відведеннях V2-V4 до 0,5 мм. У клінічному аналізі крові від 21.09.2019 р.- лейкоцитоз (лейкоцити $13,5*10^9$/л). Ехо-КГ від 21.09.2019 р. – склеротичні зміни аорти, стулок аортального та мітрального клапанів, ГМЛШ. ФВ 47%. Хворому було проведено лікування: еноксапарин, брилінта, аспірин, розуліп, еналаприл, метопролол, фуросемід, спіронолактон, корвітин, ізо-мік, нольпаза. На 2-гу добу ГІМ (21.09.2019 р.) у хворого з'явилися скарги на відчуття нестачі повітря, задишку в стані спокою, ЧДР – 24 в 1 хв. Аускультативно над легенями – вологі дрібнопухирчасті хрипи над усією поверхнею легень. Стан хворого був розцінений як ГЛШН – набряк легень. У хворого на 2-гу добу ГІМ (21.09.2019 р.) розвинулася ГЛШН – набряк легень, що підтверджує прогностичну цінність вимірювання EMAP-II на 2-гу добу захворювання у складі багатофакторної логістичної регресійної моделі та може бути використовано в практичній діяльності закладів охорони здоров'я.

У 8 пацієнтів (11,43%), які мали ГІМ в поєднанні з ЦД 2 типу та у 5 пацієнтів (10%) з ізольованим ГІМ був діагностований IV клас СН за шкалою Killip – КШ, що обумовило аналіз прогностичних властивостей ADMA та EMAP-II у відношенні даного загрозливого ускладнення.

На рис. 7.3 та у табл. 7.3 наведено результати побудови ROC-кривої, згідно з якою EMAP-II продемонстрував прогностичні властивості у відношенні розвитку КШ у госпітальному періоді ГІМ незалежно від наявності чи відсутності ЦД 2 типу. Показник EMAP-II виявив високі характеристики чутливості (100%) та специфічності (37,78%).

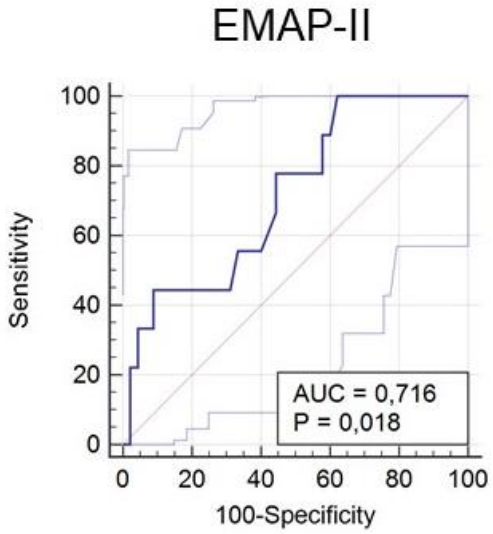

Рис.7.3 Предикторна інформативність EMAP-II щодо розвитку IV класу за шкалою Killip – КШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих обох груп

Таблиця 7.3

Предикторна інформативність EMAP-II щодо розвитку IV класу за шкалою Killip – КШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих обох груп

Показник	AUC	Стандартна похибка	95% довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
EMAP-II	0,716	0,09	0,577	0,830

Результати ROC-аналізу, наведені у табл. 7.3 та на рис. 7.3, демонструють прогностичні властивості EMAP-II з високою чутливістю та специфічністю, а саме, при значенні даного показника > 2,37 нг/мл прогнозують розвиток IV класу за шкалою Killip – КШ у госпільному періоді ГІМ у хворих обох груп.

На рис. 7.4 та у табл. 7.4 наведено результати побудови ROC-кривої, згідно з якою EMAP-II показав прогностичні властивості у відношення розвитку КШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу. Показник EMAP-II виявив високі характеристики чутливості (100%) та специфічності (84%).

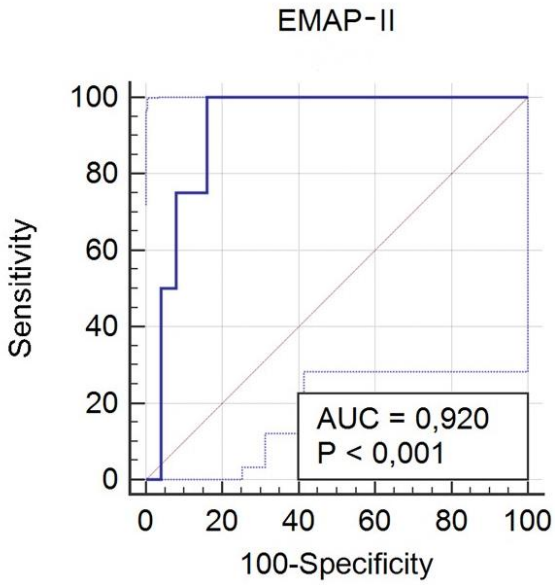

Рис.7.4 Предикторна інформативність EMAP-II щодо розвитку IV класу за шкалою Killip – КШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих за наявності ЦД 2 типу

Таблиця 7.4

Предикторна інформативність EMAP-II щодо розвитку IV класу за шкалою Killip – КШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих за наявності ЦД 2 типу

Показник	AUC	Стандартна похибка	95% довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
EMAP-II	0,920	0,05	0,757	0,988

Результати ROC-аналізу, наведені у табл. 7.4 та на рис. 7.4, демонструють прогностичні властивості EMAP-II з високою чутливістю та специфічністю, а саме, при значенні даного показника > 6,45 нг/мл прогнозують розвиток IV класу за шкалою Killip – КШ у госпітальному періоді у хворих за наявності ЦД 2 типу.

На рис. 7.5 та у табл. 7.5 наведено результати побудови ROC-кривої, згідно з якою EMAP-II показав прогностичні властивості у відношенні розвитку КШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих без ЦД 2 типу. Показник

EMAP-II виявив високі характеристики чутливості (100%) та специфічності (65%).

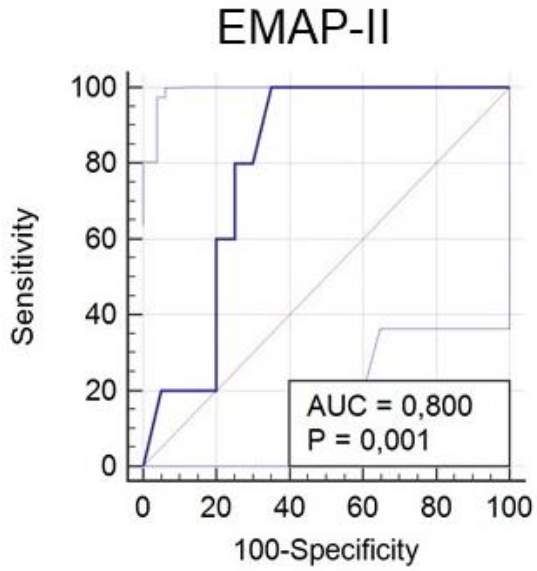

Рис.7.5 Предикторна інформативність EMAP-II щодо розвитку IV класу за шкалою Killip – КШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих без ЦД 2 типу

Таблиця 7.5

Предикторна інформативність EMAP-II щодо розвитку IV класу за шкалою Killip – КШ у госпітальному періоду ГІМ у хворих без ЦД 2 типу

Показник	AUC	Стандартна похибка	95% довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
EMAP-II	0,800	0,09	0,593	0,932

Результати ROC-аналізу, наведені у табл. 7.5 та на рис. 7.5, демонструють прогностичні властивості EMAP-II з високою чутливістю та специфічністю, а саме, при значенні даного показника > 3,34 нг/мл прогнозують розвиток IV класу за шкалою Killip – КШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих без ЦД 2 типу.

Отримані дані щодо високої чутливості та специфічності маркерів, що вивчаються відносно прогнозу КШ, надало змогу побудувати модель прогнозу

розвитку КШ. Розроблено багатофакторну логістичну регресійну модель щодо прогнозу розвитку КШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих з супутнім ЦД 2 типу та без нього за допомогою EMAP-II .

$$p_{(\text{КШ}=1)} = \frac{1}{1 + 2.718282^{-\left(-10.8530+2.1063\times EMAP-II+3.2714\times\left\{\begin{matrix}1,\text{якщо ЦД відсутній}\\-1,\text{якщо ЦД присутній}\end{matrix}\right.+0.4801\times\left\{\begin{matrix}1,\text{якщо стать="ж"}\\-1,\text{якщо стать="ч"}\end{matrix}\right.-0.3665\times\left\{\begin{matrix}1,\text{якщо ЦД×стать=1}\\-1,\text{якщо ЦД×стать=-1}\end{matrix}\right.\right)}} \quad (7.3)$$

При отриманні результату, що дорівнює або наближається до 1, можна прогнозувати ймовірність розвитку КШ у госпітальному періоді ГІМ.

Приймаючи до уваги високу предикторну цінність ADMA та EMAP-II щодо розвитку ГЛШН – набряку легень у госпітальному періоді ГІМ у хворих з ЦД 2 типу, ми мали змогу побудувати модель прогнозу. Розроблено багатофакторну логістичну регресійну модель прогнозу розвитку ГЛШН у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та без нього за допомогою ADMA.

На рис. 7.6 та табл. 7.6 наведено результати побудови ROC-кривої, згідно з якою ADMA показав прогностичні властивості у відношенні розвитку КШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих обох груп. Показник ADMA виявив високі характеристики чутливості (100%) та специфічності (46,67%).

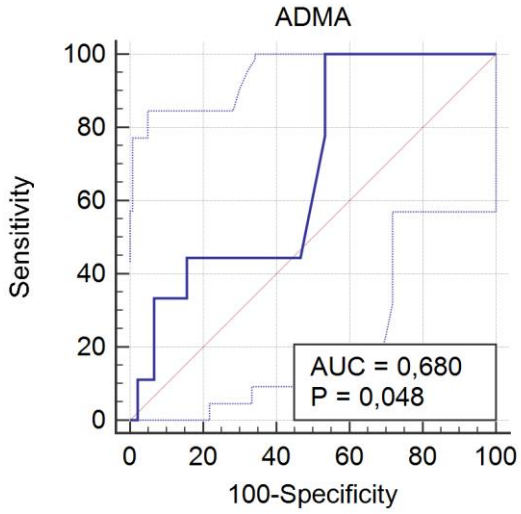

Рис.7.6 Предикторна інформативність ADMA щодо розвитку IV класу за шкалою Killip – КШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих обох груп

Таблиця 7.6

Предикторна інформативність ADMA щодо розвитку IV класу за шкалою Killip – КШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих обох груп

Показник	AUC	Стандартна похибка	95% довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
ADMA	0,680	0,09	0,539	0,801

Результати ROC-аналізу, наведені у таблиці 7.6 та на рис. 7.6, демонструють прогностичні властивості ADMA з високою чутливістю та специфічністю, а саме, при значенні даного показника > 1,98 мкмоль/л прогнозують розвиток IV класу за шкалою Killip – КШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих обох груп.

На рис. 7.7 та в таблиці 7.7 наведено результати побудови ROC-кривої, згідно з якою ADMA показав прогностичні властивості у відношенні розвитку КШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих з ЦД 2 типу. Показник ADMA виявив високі характеристики чутливості (100%) та специфічності (72%).

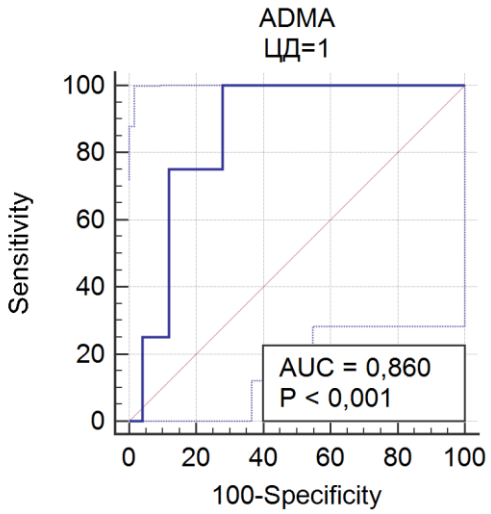

Рис.7.7 Предикторна інформативність ADMA щодо розвитку IV класу за шкалою Killip – КШ у госпітальному періоді ГІМ хворих з ЦД 2 типу

Таблиця 7.7

Предикторна інформативність ADMA щодо розвитку IV класу за шкалою Killip – КШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих з ЦД 2 типу

Показник	AUC	Стандартна похибка	95% довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
ADMA	0,860	0,07	0,681	0,960

Результати ROC-аналізу, наведені в таблиці 7.7 та на рис. 7.7, демонструють прогностичні властивості ADMA з високою чутливістю та специфічністю, а саме, при значенні даного показника > 2,08 мкмоль/л прогнозують розвиток IV класу за шкалою Killip – КШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих з ЦД 2 типу.

На рис. 7.8 та таблиці 7.8 наведено результати побудови ROC-кривої, згідно з якою ADMA показав прогностичні властивості у відношенні розвитку КШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих без ЦД 2 типу. Показник EMAP-II виявив високі характеристики чутливості (100%) та специфічності (85%).

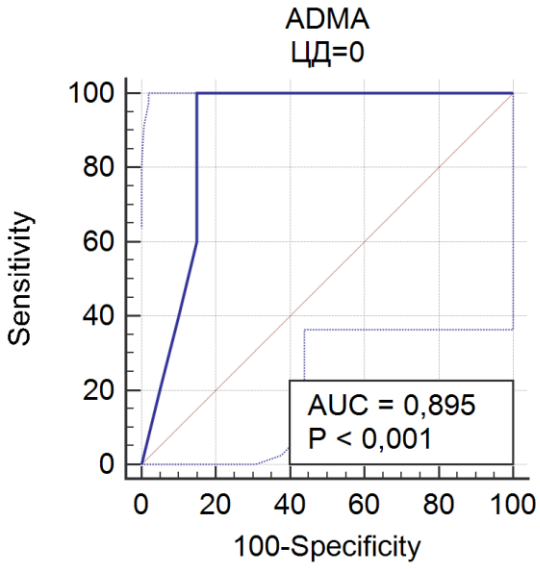

Рис.7.8 Предикторна інформативність ADMA щодо розвитку IV класу за шкалою Killip – КШ у госпітальному періоді ГІМ хворих на ГІМ без ЦД 2 типу

Таблиця 7.8

Предикторна інформативність ADMA щодо розвитку IV класу за шкалою Killip – КШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих без ЦД 2 типу

Показник	AUC	Стандартна похибка	95% довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
EMAP-II	0,895	0,06	0,707	0,981

Результати ROC-аналізу, наведені в таблиці 7.8 та на рис. 7.8, демонструють прогностичні властивості ADMA з високою чутливістю та специфічністю, а саме, при значенні даного показника > 6,18 мкмоль/л прогнозують розвиток IV класу за шкалою Killip – КШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих без ЦД 2 типу.

Висока чутливість та специфічність обумовили побудову моделі прогнозу розвитку КШ за показником ADMA. Розроблено багатофакторну логістичну регресійну модель прогнозу розвитку КШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих обох груп за допомогою ADMA.

$$p_{(\text{КШ}=1)} = \frac{1}{1 + 2.718282^{-\left(-14.1315+9.4814\times ADMA+6.3842\times \begin{cases} 1,\text{якщо ЦД}=0 \\ -1,\text{якщо ЦД}=1 \end{cases}\right)}} \qquad (7.4)$$

Якщо результат дорівнює або наближається до 1, можна прогнозувати ймовірність розвитку КШ протягом госпітального періоду ГІМ.

У хворих, залучених до дослідження, у гострому періоду інфаркту міокарда було виявлено таке загрозливе порушення ритму як ФШ. ФШ є життєзагрозливим ускладненням ГІМ, що вимагає швидкої дефібриляції. У випадку відстрокованої дефібриляції, цей стан призводить до раптової смерті [244]. Тому ми здійснили спробу розрахунку прогнозу цього загрозливого порушення ритму з метою виокремлення когорти хворих високого ризику. Серед хворих, які брали участь у даному дослідженні ФШ зустрічалася у 1

хворого (1,43%) при наявності ЦД 2 типу та у 1 хворого (4%) при ізольованому ГІМ.

На рис. 7.9 та у табл. 7.9 наведено результати побудови ROC-кривої, згідно з якою ADMA показав прогностичні властивості у відношенні розвитку ФШ у госпітальному періоді ГІМ. Показник ADMA виявив високі характеристики чутливості (100%) та специфічності (73,91%).

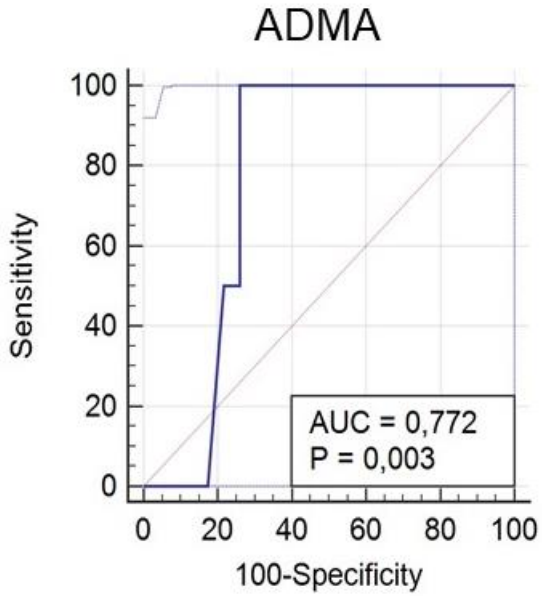

Рис.7.9 Предикторна інформативність ADMA щодо розвитку ФШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих обох груп

Таблиця 7.9

Предикторна інформативність ADMA щодо розвитку ФШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих обох груп

Показник	AUC	стандартна похибка	95% довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
ADMA	0,772	0,09	0,562	0,914

Результати ROC-аналізу, наведені в табл. 7.9 та на рис. 7.9, демонструють прогностичні властивості ADMA з високою чутливістю та

специфічністю, а саме, при значенні даного показника > 3 мкмоль/л, прогнозують розвиток ФШ у госпітальному періоді ГІМ. Приймаючи до уваги високу предикторну цінність ADMA щодо розвитку фатального порушення ритму серця у вигляді ФШ у госпітальному періоді ГІМ у обстежуваних хворих, ми мали змогу побудувати модель прогнозу. Було розроблено багатофакторну логістичну регресійну модель прогнозу розвитку ФШ у госпітальному періоді ГІМ при супутньому ЦД 2 типу та ізольованого ГІМ за допомогою ADMA.

$$p_{(\text{ФШ}=1)} = \frac{1}{1 + 2.718282^{-\left(-15.8147+9.5594*ADMA+6.7481\times\begin{cases}1,\text{якщо ЦД}=0\\-1,\text{якщо ЦД}=1\end{cases}\right)}} \quad (7.5)$$

Якщо при підрахуванні результату вийде 1 або цифра, що наближається до 1, ймовірний ризик розвитку ФШ у госпітальному періоду ГІМ.

Крім того, було розроблено багатофакторну логістичну регресійну модель прогнозу розвитку ФШ у хворих з супутнім ЦД 2 типу або без нього за допомогою EMAP-II у госпітальному періоду ГІМ.

$$p_{(\text{ФШ}=1)} = \frac{1}{1 + 2.718282^{-\left(-7.46107+1.09031\times EMAP-II+1.92089\times\begin{cases}1,\text{якщо ЦД}=0\\-1,\text{якщо ЦД}=1\end{cases}\right)}} \quad (7.6)$$

При отриманні результату, що дорівнює або наближається до 1, можна прогнозувати ймовірність розвитку ФШ протягом госпітального періоду ГІМ.

Як приклад використання предикторних властивостейEMAP-II наводимо витяг з історії хвороби № 3617. Хворий П., 57 років, перебував на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні для хворих на гострий інфаркт міокарда КНП «Міська клінічна лікарня № 27» ХМР з 24.05.2019 р. по 08.06.2019 р. з діагнозом: ІХС. Гострий (24.05.2019 р.) Q-позитивний задній інфаркт міокарда. Атеросклеротичний кардіосклероз. Атеросклероз аорти,

вінцевих артерій. Тромболітична терапія актилізе (24.05.2019 р.). СН ІІ А ст. з систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Гіпертонічна хвороба ІІІ ст., 3 ст., ризик дуже високий. Фібриляція шлуночків (25.05.2019 р.). Стан після успішної реанімації (25.05.2019 р.). При надходженні до лікарні хворий пред'являв скарги на різку загальну слабкість, інтенсивний біль за грудиною пекучого характеру з іррадіацією в ліву руку і плече, через яку хворий голосно стогнав. З анамнезу відомо, що хворий багато років страждав на гіпертонічну хворобу з максимальними цифрами АТ = 200/110 мм.рт.ст. Регулярно приймав гіпотензивні ліки, назви яких не міг вказати. Дане погіршення стану з 10:20 24.05.2019 р., коли в стані спокою у хворого раптово виник інтенсивний біль за грудиною пекучого характеру з іррадіацією в ліву руку та плече, різка загальна слабкість, холодний піт, блідість шкірних покривів. В цей момент хворий перебував на роботі. Для усунення болю він прийняв 2 таблетки нітрогліцерину з інтервалом в 5-7 хвилин–без ефекту, після чого викликав ШМД. Бригадою ШМД був зафіксований АТ=120/80 мм.рт.ст., PS = 66 уд. за хв, знята ЕКГ (ритм синусовий, елевація сегменту ST на 2- 4 мм у відведеннях II,III,aVF, депресія сегмента ST з негативним зубцем Т у відведеннях I, aVL,V2-V6). Хворому була надана допомога: морфін, нітроглицерин, тромбонет. Больовий синдром не був купований на догоспітальному етапі. Лікарем ШМД була запропонована госпіталізація до кардіохірургічного відділення КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», від якої хворий категорично відмовився. О 11:20 24.05.2019 р. бригадою ШМД хворий був доставлений до приймального відділення КНП «Міська клінічна лікарня №27» ХМР З діагнозом: ІХС. Гострий (24.05.2019 р.) інфаркт міокарда. Об'єктивно: загальний стан важкий, у свідомості. Шкіра, видимі слизові оболончи чисті, бліді, ціаноз губ. Периферійні лімфовузли не збільшені. Щитоподібна, грудні залози без патологічних ущільнень. ЧДР - 18 в 1 хв. Над легенями перкуторно – легеневий звук. Аускультативно над легенями везикулярне дихання, ослаблене від кутів обох лопаток. Межі відносної серцевої тупості розширені

на 2,0 см вліво. Тони серця глухі, ритмічні. АТ 125/80 мм рт. ст. ЧСС = 64 уд. в хв., PS = 64 уд. в хв. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. периферичних набряків не має. Сечовиділення і випорожнення без патологічних відхилень. Сатурація кисню 95%. Хворому було визначено кількісний тропонін I (27.05.2019 р. – 9,26 нг/мл), EMAP-II (24.05.2019 р. – 2,84 нг/мл). При проведенні діагностичних заходів також було зафіксовано: ЕКГ від 24.05.2019 р. о 11:26– ритм синусовий, зростання елевації сегмента ST до 6-9 мм у відвіденнях II, III, aVF, виражена депресія сегмента ST у відвіденнях I, aVL,V1-V6. У клінічному аналізі крові від 24.05.2019 р.- лейкоцитоз (лейкоцити $13,3*10^9$/л). Ехо-КГ від 25.05.2019 р. – акінезія по задній стінці, перетинково-верхівковій області з ознаками аневризми, дилатація лівого передсердя, склеротичні зміни аортального та мітрального клапанів, ГМЛШ. ФВ 37%. Хворому була проведена тромболітична терапія актилізе (24.05.2019 р.). Під час стаціонарного лікування хворий отримував терапію: еноксапарин, атрогрель, аспірин, розуліп, еналапріл, фуросемід, корвітин, нольпаза. На 2-гу добу ГІМ, о 13:18, хворий раптово втратив свідомість. На момент огляду хворий без свідомості. Дихання шумне, ЧДР - 6 в 1 хв. Зіниці вузькі, рефлекси збережені. Шкірні покриви бліді, мокрі, акроціаноз. АТ, PS на магістральних судинах не визначаються. Серцеві тони не прослуховуються. На ЕКГ від 25.05.2019 р. о 14:18– фібриляція шлуночків. Негайно розпочаті реанімаційні заходи: непрямий масаж серця та штучна вентиляція легень. Хворому була роведена дефібриляція розрядом 5 тис. В. Після цього хворий прийшов до свідомості. Шкірні покриви бліді, мокрі, акроціаноз. Над легенями ослаблене везикулярне дихання. Тони серця ритмічні, тахікардія. АТ 100/60 мм рт ст. ЧСС = 64 уд. в хв., PS = 64 уд. в хв. Сатурація кисню 95%. На рітмограммі від 25.05.2019 р. о 14:20 - відновлення серцевого ритму. Згідно з результатом розробленої багатофакторної логістичної регресійної моделі щодо прогнозу розвитку ФШ у хворих без ЦД

2 типу за допомогою EMAP-II у госпітальному періоду ГІМ було отримано результат 0,99, що свідчить на користь ризику розвитку ФШ, що підтверджено вищенаведеним клінічним випадком.

Наявність ЦД посилює прогресування атеросклерозу та асоціюється з підвищеною смертністю та більш високим ризиком повторних ішемічних подій [246-249]. У 21 хворого (30%) з 1-ої групи та 6 (12%) з 2-ої мав місце повторний ГІМ. Виходячи з цього, постала необхідність оцінки предикторних властивостей параметрів ендотеліальної функції щодо розвитку повторного ГІМ. На рис. 7.10 та в табл. 7.10 наведено результати побудови ROC-кривої, згідно з якою ADMA продемонстрував прогностичні властивості у відношенні розвитку повторного ГІМ протягом 6-місячного спостереження у хворих обох груп після перенесеної коронарної події. Показник ADMA виявив високі характеристики чутливості (66,67%) та специфічності (82,22%).

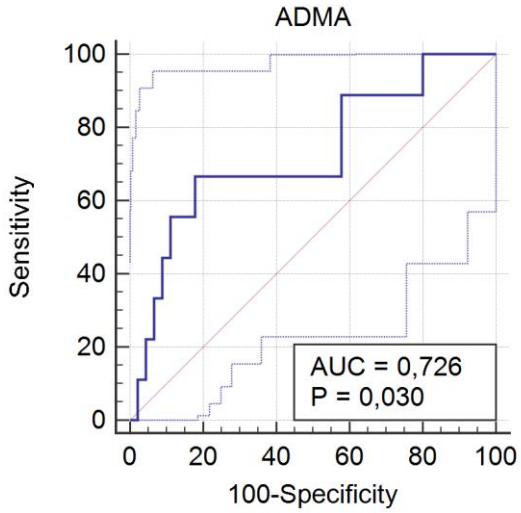

Рис.7.10 Предикторна інформативність ADMA щодо розвитку повторного ГІМ протягом 6-місячного спостереження у хворих обох груп після перенесеної коронарної події

Таблиця 7.10

Предикторна інформативність ADMA щодо розвитку повторного ГІМ протягом 6-місячного спостереження у хворих обох груп після перенесеної коронарної події

Показник	AUC	Стандартна похибка	95% довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
ADMA	0,726	0,1	0,588	0,838

Результати ROC-аналізу, наведені в табл. 7.10 та на рис. 7.10, демонструють прогностичні властивості ADMA з високою чутливістю та специфічністю, а саме, при значенні даного показника > 2,17 мкмоль/л прогнозують розвиток повторного ГІМ протягом 6-місячного спостереження у хворих обох груп після перенесеної коронарної події.

На рис. 7.11 та в табл. 7.11 наведено результати побудови ROC-кривої, згідно з якою ADMA показав прогностичні властивості у відношенні розвитку повторного ГІМ протягом 6-місячного спостереження після перенесеної коронарної події у хворих без супутнього ЦД 2 типу. Показник ADMA виявив високі характеристики чутливості (100%) та специфічності (69,57%).

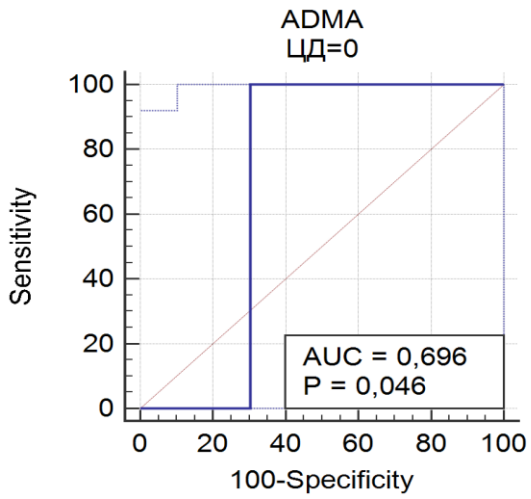

Рис.7.11 Предикторна інформативність ADMA щодо розвитку повторного ГІМ протягом 6-місячного спостереження після перенесеної коронарної події у хворих без супутнього ЦД 2 типу

Таблиця 7.11

Предикторна інформативність ADMA щодо розвитку повторного ГІМ протягом 6-місячного спостереження після перенесеної коронарної події у хворих без супутнього ЦД 2 типу

Показник	AUC	Стандартна похибка	95% довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
ADMA	0,696	0,09	0,481	0,862

Результати ROC-аналізу, наведені в таблиці 7.11 та на рис. 7.11, демонструють прогностичні властивості ADMA з високою чутливістю та специфічністю, а саме, при значенні даного показника > 1,99 мкмоль/л прогнозують розвиток повторного ГІМ протягом 6-місячного спостереження після перенесеної коронарної події у хворих без супутнього ЦД 2 типу.

Високі показники чутливості та специфічності у маркерів, що вивчаються, надали змогу побудувати модель прогнозу розвитку повторного ГІМ. Розроблено багатофакторну логістичну регресійну модель щодо прогнозу розвитку повторного ГІМ у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та без нього за допомогою EMAP-II протягом 6 місяців спостереження.

$$p_{(\text{повторний ГІМ}=1)} = \frac{1}{1 + e^{-(-3.063406+0.368274\times EMAP-II)}} \quad (7.7)$$

Примітка: *e* -2.718282

При отриманні результату, що дорівнює або наближається до 1, можна прогнозувати ймовірність розвитку повторного ГІМ протягом 6-ти місяців після перенесеної першої серцево-судинної події.

Також було розроблено багатофакторну логістичну регресійну модель прогнозу розвитку повторного ГІМ у хворих 1-ої та 2-ої груп за допомогою ADMA протягом 6 місяців спостереження.

$$p_{(\text{повторний ГІМ=1})} = \frac{1}{1 + e^{-(-3.15482+1.21239*ADMA)}} \quad (7.8)$$

Примітка: e -2.718282

Якщо при підрахуванні результату вийде 1 або цифра, що наближається до 1, існує ймовірний ризик розвитку повторного ГІМ протягом 6-ти місяців після попередньої коронарної події.

ГІМ є основною причиною захворюваності та смертності у всьому світі [250]. 9 хворих (12,86%), які мали ГІМ в поєднанні з ЦД 2 типу, та 4 хворих (8%), які мали ізольований ГІМ померли у гострому періоді захворювання, що обумовило необхідність аналізу предикторної цінності маркерів ендотеліальної функції, що вивчаються, у відношенні летальності.

На рис. 7.12 та в табл. 7.12 наведено результати побудови ROC-кривої, згідно з якою EMAP-II показав прогностичні властивості у відношенні розвитку летального випадку у хворих обох груп з ГІМ. Показник EMAP-II виявив високі характеристики чутливості (75%) та специфічності (75%).

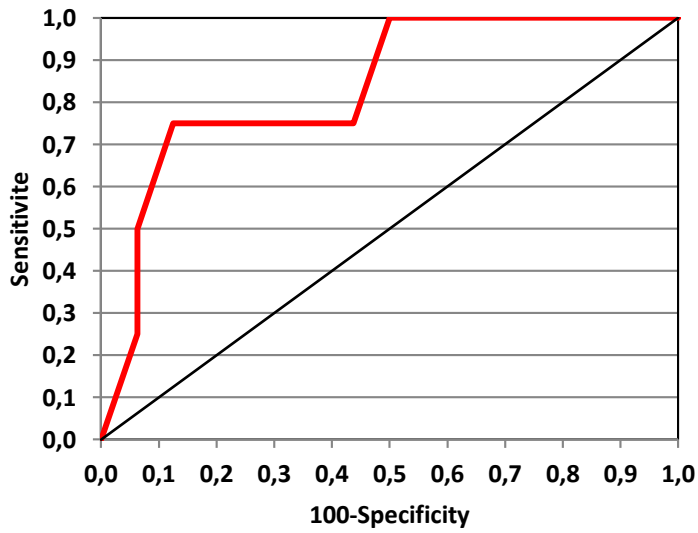

Рис. 7.12 Предикторна інформативність EMAP-II щодо розвитку летального випадку протягом госпітального періоду ГІМ у хворих обох груп

Таблиця 7.12

Предикторна інформативність EMAP-II щодо розвитку летального випадку протягом госпітального періоду ГІМ у хворих обох груп

Показник	AUC	Стандартна похибка	95% довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
EMAP-II	0,836	0,042	0,622	1,00

Результати ROC-аналізу, наведені в таблиці 7.12 та на рис. 7.12, демонструють прогностичні властивості EMAP-II з високою чутливістю та специфічністю, а саме, при значенні даного показника > 3,44 нг/мл прогнозують розвиток летального випадку у хворих обох груп з ГІМ.

На рис. 7.13 та в табл.7.13 наведені результати побудови ROC-кривої, згідно з якою ADMA показав прогностичні властивості у відношенні розвитку летального випадку у хворих на ГІМ обох груп. Показник ADMA виявив високі характеристики чутливості (75%) та специфічності (75%).

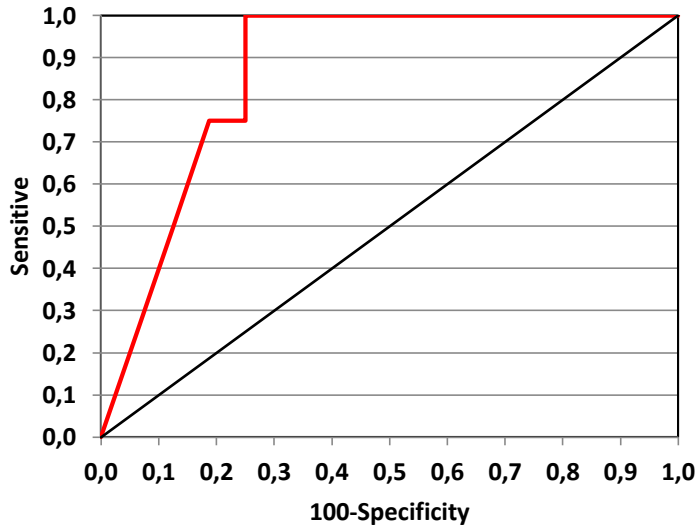

Рис. 7.13 Предикторна інформативність ADMA щодо розвитку летального випадку протягом госпітального періоду ГІМ у хворих обох груп

Таблиця 7.13

Предикторна інформативність ADMA щодо летального випадку протягом госпітального періоду ГІМ у хворих обох груп

Показник	AUC	Стандартна похибка	95% довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
ADMA	0,867	0,081	0,708	1,00

Результати ROC-аналізу, наведені в табл. 7.13 та на рис. 7.13, демонструють прогностичні властивості ADMA з високою чутливістю та специфічністю, а саме, при значенні даного показника > 0,76 мкмоль/л прогнозують розвиток летального випадку у хворих на ГІМ обох груп.

Обидва маркери ендотеліальної дисфункції виявили високу предикторну цінність щодо летальності при ГІМ, що надало можливість побудувати модель прогнозу смертності. Виходячи з цього, було розроблено багатофакторну логістичну регресійну модель щодо прогнозу розвитку летального наслідку у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та без нього за допомогою EMAP-II.

$$p_{(\text{летальність}=1)} = \frac{1}{1 + e^{-\left(-13.4108+2.4119\times EMAP-II+4.4025\times\begin{cases}1,\text{якщоЦД}=0\\-1,\text{якщо ЦД}=1\end{cases}\right)}} \qquad (7.9)$$

Примітка: e -2.718282

При отриманні результату, що дорівнює або наближається до 1, можна прогнозувати ймовірність розвитку летального випадку у хворих на ГІМ.

Також було розроблено багатофакторну логістичну регресійну модель прогнозу розвитку летального наслідку у хворих 1-ої та 2-ої груп за допомогою ADMA.

$$p_{(\text{летальність}=1)} = \frac{1}{1 + e^{-\left(-35.2275+23.1033*ADMA+16.6272\times\begin{cases}1,\text{якщо ЦД}=0\\-1,\text{якщо ЦД}=1\end{cases}\right)}} \quad (7.10)$$

Примітка: e -2.718282

Якщо при підрахуванні результату вийде 1 або цифра, що наближається до 1, існує ймовірний ризик розвитку летального випадку при ГМ.

Таким чином, у нашому дослідженні за допомогою новітніх маркерів, що демонструють ураження ендотелію (EMAP-II та ADMA), було прогнозовано ризик виникнення ускладнень ГІМ у госпітальному періоді у вигляді загрозливого порушення ритму ФШ, розвитку ГСН вище II класу, а саме – ГЛШН – набряку легень, КШ та летальності внаслідок ГІМ, а також ризик повторного ГІМ протягом 6-місячного терміну спостереження. Висока чутливість та специфічність маркерів - EMAP-II та ADMA – надала можливість побудови моделей прогнозу. Практичне застосування маркерів та моделей прогнозу продемонстровано на прикладах, що дозволяє їх рекомендувати для використання з метою оптимізації прогнозування перебігу захворювання.

Висновки розділу 7:

1. EMAP-II при рівні > 1,96 нг/мл, ADMA при значенні > 2,31 мкмоль/л прогнозує розвиток III класу ГСН за шкалою Killip – ГЛШН – набряку легень у госпітальному періоді ГІМ у хворих з ЦД 2 типу. У хворих на ГІМ з ЦД 2 типу при рівні EMAP-II > 6,45 нг/мл та ADMA > 2,08 мкмоль/л існує ймовірність розвитку ГСН IV класу за шкалою Killip – КШ.

2. EMAP-II при рівні > 1,96 нг/мл, ADMA при значенні > 2,31 мкмоль/л виявили предикторну інформативність щодо розвитку загрозливого порушення ритму у вигляді ФШ у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу.

3. EMAP-II > 3,44 нг/мл, ADMA > 0,76 мкмоль/л у хворих на ГІМ за наявності та відсутності ЦД 2 типу є маркерами прогнозу летальності.

4. Розвиток повторного ГІМ протягом 6 місяців спостереження після першої серцево-судинної події прогнозують при рівні ADMA > 2,17 мкмоль/л незалежно від наявності супутніх метаболічних порушень у вигляді ЦД 2 типу.

Результати розділу 7 висвітлено у наступних публікаціях:

1.Фельдман Д.А. Прогностичне значення асиметричного диметиларгініну щодо розвитку ускладнень в госпітальному періоді гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST у хворих на цукровий діабет 2 типу./ Д.А.Фельдман, Н.Г.Риндіна, П.Г.Кравчун, Крайз І.Г., Забашта В.Ф. // Український журнал медицини, біології та спорту. Том 6№1 (29). Миколаїв, Україна, 14 січня 2021 р. С. 145-152.

2. Фельдман Д. А. Прогностичне значення ендотеліального моноцитактивуючого пептиду-II у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу як маркера розвитку повторних серцево-судинних подій протягом 6 місяців спостереження. / Д.А.Фельдман // Науково-практичний журнал «Art of Medicine». №4 (20). Івано-Франківськ, Україна, жовтень-грудень 2021 р.С. 102-107.

3. Фельдман Д. А. Асиметричний диметиларгінін – маркер повторних серцево-судинних подій у хворих з коморбідною патологією. / Д.А.Фельдман // Вістник Вінницького національного медичного університету. Том №4 (25). Вінниця, Україна, грудень 2021 р. С. 567-571.

4.Фельдман Д. А. Прогностична цінність ендотеліального моноцитактивуючого пептиду – II щодо розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у госпітальному періоді гострого інфаркту міокарда у хворих на цукровий діабет 2 типу. / Д.А.Фельдман, Н.Г.Риндіна //«Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії». Том №21, випуск 4 (76). Полтава, Україна, 2021 р. С. 80-85.

5. Фельдман Д.А. Ендотеліальний моноцитактивуючий пептид II – предиктор несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда у поєднанні з

цукровим діабетом 2 типу./ Д.А.Фельдман, Н.Г. Риндіна // «XII Національний конгрес кардіологів України». Матеріали XII Національного конгресу кардіологів України. Український кардіологічний журнал. Київ. Україна, 21-24 вересня 2021 р. С.41-43.

6. Feldman D. Endothelial monocyte activating polypeptide – II a diagnostic factor for the adverse course of acute myocardial infarction with concomitant type 2 diabetes mellitus../ D.Feldman, N. Ryndina //«International Scientific Inderdisciplinary Congrence «ISIC-2021» for medical students and young scientists». Kharkiv National Medical University. Kharkiv, Ukraine, October 20-22. C. 83-84.

РОЗДІЛ 8
ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На сьогоднішній день, гострий інфаркт міокарда, залишається основною причиною смертності в Україні та світі.

Супутня патологія є одним з визначальних чинників перебігу тієї чи іншої нозологічної одиниці. Відомо, що наявність цукрового діабету 2 типу у хворих на гострий інфаркт міокарда сприяє розвитку несприятливого перебігу даної коморбідної патології.

Основним патогенетичним чинником, що пов'язує ці супутні захворювання є ендотеліальна дисфункція, що призводить до розвитку внутрішньосудинного запалення.

У ході проведення даної дисертаційної роботи нами було обстежено 120 хворих, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в комунальному некомерційному підприємстві «Міська клінічна лікарня №27» Харківської міської ради у кардіологічному відділенні для хворих на гострий інфаркт міокарда та у Харківській клінічній лікарні на залізничному транспорті №1 філії «Центр охорони здоров'я» Акціонерного товариства «Українська залізниця» в 1-ому кардіологічному відділенні.

Хворі, які брали участь у дослідженні, були розподілені на 2 групи: 1 група (n=70) – хворі на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу (23 чоловіки, 47 жінок), 2 група (n=50) – хворі на ГІМ без супутнього ЦД 2 типу (37 чоловіків, 13 жінок). Середній вік обстежуваних– 66,35±0,91 років, $p<0,05$.

Контрольну групу склали 20 майже здорових осіб, серед яких 7 жінок та 13 чоловіків.

Для проведення оцінки ефективності різних методів лікування всі обстежувані хворі були розподілені на 4 підгрупи: 1-ша (n=20) – хворі на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу, яким була проведена коронаровентрикулографія зі стентуванням коронарних судин; 2-га

(n=50) – хворі на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу, яким проводилася стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією; 3-тя (n=29) – хворі на гострий інфаркт міокарда без супутнього порушення вуглеводного обміну, яким була проведена коронаровентрикулографія зі стентуванням коронарних судин; 4-та (n=21) – хворі на гострий інфаркт міокарда без супутнього цукрового діабету 2 типу, яким проводилася стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією.

Дана дисертаційна робота передбачала 2 клініко-інструментальних досліджень для кожного хворого: при надходженні до лікувального закладу - на першу добу ГІМ та через 6 місяців після перенесеної коронарної події.

Згідно з результатами нашого дослідження було виявлено достовірне підвищення маркерів ендотеліальної дисфункції у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу у порівнянні з хворими на ізольований ГІМ та пацієнтами контрольної групи: ЕМАР-ІІ - 4,54±0,33 нг/мл; 2,74±0,21 нг/мл; 1,1±0,037 нг/мл відповідно ($p_{2,3}$=0,495; $p_{1,3}$= 0,0008; $p_{1,2}$=0,0005); ADMA - 1,57±0,11 мкмоль/л; 0,61±0,06 мкмоль/л; 0,17±0,023 мкмоль/л відповідно ($p_{2,3}$=0,008; $p_{1,3}$= 0,0004; $p_{1,2}$=0,0000).

З вищезазначеного слід відмітити, що при наявності у хворих коморбідної патології у вигляді ГІМ з супутнім ЦД 2 типу, спостерігається гіперактивність маркерів ендотеліальної дисфункції (ЕМАР-ІІ та ADMA), що демонструє негативний вплив хронічної гіперглікемії, інсулінорезистентності та гіперінсулінемії на судинну стінку. У хворіх на ГІМ без супутнього порушення вуглеводного обміну спостерігалося менше підвищення вищезазначених показників в порівнянні з пацієнтами, які мали ЦД 2 типу, що підтверджує вплив надлишкового неферментативного глікування білків з аутоокисленням, підвищеного синтезу вільних радикалів на тлі гіперглікемії та інсулінорезистентності на ендотелій судин.

В ході нашого дослідження було оцінено рівні EMAP-II та ADMA хворим 1-ої групи в залежності від форми ЦД 2 типу.

Аналіз середніх рівнів EMAP-II у хворих, які входили до складу 1-ої групи, за ступенем ЦД 2 типу продемонстрував наступні результати: у хворих з легкою формою ЦД 2 типу - 2,21±1,03 нг/мл; з середньоважкою формою - 3,35±0,48 нг/мл; з важкою - 5,79±0,17 нг/мл ($p_{1,2}<0,005$; $p_{1,3}<0,0005$; $p_{2,3}<0,05$).

Аналіз середніх рівнів ADMA у хворих, які входили до складу 1-ої групи, за ступенем ЦД 2 типу продемонстрував наступні результати: у хворих з легкою формою ЦД 2 типу - 0,43±0,15 мкмоль/л; з середньоважкою - 1,27±0,14 мкмоль/л; з важкою - 1,97±0,05 мкмоль/л ($p_{1,2}<0,05$; $p_{1,3}<0,05$; $p_{2,3}<0,0005$).

Тобто, середні рівні показників ендотеліальної дисфункції були прямо пропорційними формам важкості ЦД 2 типу, що підтверджує вплив негативних факторів порушення вуглеводного обміну (гіперглікемії, гіперінсулінемії, інсулінорезистентності) на функції ендотелію.

Проведений кореляційний аналіз рівнів EMAP-II та ADMA у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та без нього продемонстрував наявність сильних кореляційних зв'язків ($r=0,787$; $r=0,775$ відповідно, $p<0,05$).

Отримані результати свідчать про потенціювання високими рівнями даних маркерів ендотеліальної дисфункції несприятливого перебігу ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та без нього.

Аналіз показників вуглеводного обміну у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу в порівнянні з пацієнтами на ізольований ГІМ та особами контрольної групи виявив достовірно вищі рівні глюкози крові (17,48±6,78 ммоль/л; 5,57±0,84 ммоль/л; 4,64±0,67 ммоль/л відповідно, $p_{1,2}<0,00001$; $p_{1,3}<0,00001$; $p_{2,3}<0,00001$,), інсуліну крові (26,19±3,5 мкМО/мл; 16,08±5,08 мкМО/мл; 8,77±0,52 мкМО/мл відповідно, $p_{1,2}<0,00001$; $p_{1,3}<0,00001$; $p_{2,3}<0,001$), HbAc1 (8,58±0,95 мкмоль фруктози/гНb; 5,6±0,2 мкмоль фруктози/гНb; 5,4±0,33 мкмоль фруктози/гНb відповідно, $p_{1,2}<0,00001$; $p_{1,3}<0,00001$; $p_{2,3}<0,05$), індексу

HOMA-IR (17,39±3,33; 2,48±0,39; 1,81±0,27 відповідно, $p_{1,2}<0,00001$; $p_{1,3}<0,00001$; $p_{2,3}<0,05$) у хворих при наявності ЦД 2 типу в порівнянні з пацієнтами без порушення вуглеводного обміну та з особами контрольної групи.

В ході дисертаційної роботи нами був проведений кореляційний аналіз між рівнями EMAP-II, ADMA та показниками вуглеводного обміну. Було виявлено прямі сильні кореляційні зв'язки між рівнями EMAP-II та глюкозою крові, індексом HOMA (r=0,711; r=0,702 відповідно, p<0,05). Між рівнем EMAP-II та інсуліном крові, HbAc1 були виявлені прямі помітні кореляційні зв'язки (r=0,692; r=0,625 відповідно, p<0,05).

Було виявлено прямий помітний кореляційний зв'язок між рівнями ADMA та глюкозою крові (r=0,523; p<0,05). Між рівнем ADMA та інсуліном крові, HbAc1, індексом HOMA були виявлені прямі сильні кореляційні зв'язки (r= 0,767; r=0,767; r=0,777 відповідно, p<0,05).

Вищезазначені результати кореляційного аналізу між EMAP-II, ADMA та показниками вуглеводного обміну свідчать про взаємозв'язок вищезазначеного та необхідність моніторингу цих даних для зменшення впливу маркерів ендотеліальної дисфункції на глікемію, інсулінорезистентність та гіперінсулінемію.

Аналіз показників ліпідного профіля продемонстрував достовірне підвищення даних показників у хворих на ГІМ за наявності ЦД 2 типу в порівнянні з пацієнтами на ізольований ГІМ та особами контрольної групи: ЗХС - 7,1±1,05 ммоль/л; 5,45±0,65 ммоль/л; 2,47±0,42 ммоль/л відповідно ($p_{1,2}<0,00001$, $p_{1,3}<0,00001$, $p_{2,3}<0,00001$); ХС ЛПНЩ - 4,63±1,07 ммоль/л; 3,04±0,65 ммоль/л; 0,29±0,22 ммоль/л відповідно ($p_{1,2}<0,00001$, $p_{1,3}<0,00001$, $p_{2,3}<0,00001$); ХС ЛПДНЩ - 0,64±0,1 ммоль/л; 0,47±0,08 ммоль/л; 0,24±0,08 ммоль/л відповідно ($p_{1,2}<0,00001$, $p_{1,3}<0,00001$, $p_{2,3}<0,00001$); ТГ - 3,14±0,48 ммоль/л; 2,09±0,57 ммоль/л; 1,14±0,39 ммоль/л відповідно ($p_{1,2}<0,00001$, $p_{1,3}<0,00001$, $p_{2,3}<0,00001$); КА - 6,29±2,92; 2,98±0,86; 0,52±0,21 відповідно

($p_{1,2}$<0,00001, $p_{1,3}$<0,00001, $p_{2,}3$<0,00001). Середній рівень ХС ЛПВЩ у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу був достовірно нижчим ніж у хворих на ГІМ без супутнього ЦД 2 типу та в контрольній групі - 1,05±0,21 ммоль/л; 1,41±0,18 ммоль/л; 1,63±0,16 ммоль/л відповідно ($p_{1,2}$<0,00001, $p_{1,3}$<0,00001, $p_{2,3}$<0,00001).

Вищезазначене свідчить, що порушення вуглеводного обміну у вигляді ЦД 2 типу сприяє порушенню ліпідного обміну за рахунок підвищення атерогенних та зниження антиатерогенних фракцій холестерину, що демонструє роль ендотеліальної дисфункції в 1-ій обстежуваній групі.

Проведений кореляційний аналіз між рівнями ЕМАР-ІІ та ЗХ, ХС ЛПНЩ, ТГ, КА продемонстрував наявність прямих сильних кореляційних зв'язків (r=0,708; r=0,733; r=0,720; r=0,718 відповідно, p<0,05). Між рівнем ЕМАР-ІІ та ХС ЛПВЩ був виявлений зворотній помітний кореляційний зв'язок (r= - 0,692; p<0,05). Між рівнем ЕМАР-ІІ та ХС ЛПДНЩ був виявлений прямий помітний кореляційний зв'язок (r=0,673; p<0,05).

Кореляційний аналіз між рівнями ADMA та ЗХ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА продемонстрував наявність прямих сильних кореляційних зв'язків (r=0,787; r=0,763; r=0,756; r=0,783 відповідно, p<0,05). Між рівнем ADMA та ХС ЛПВЩ був виявлений зворотній сильний кореляційний зв'язок (r= - 0,763; p<0,05). Між рівнем ADMA та ТГ був виявлений прямий помітний кореляційний зв'язок (r=0,638; p<0,05).

Вищезазначене свідчить про негативний вплив дисфункції ендотелію на показники ліпідного обміну, особливо в умовах гіперглікемії та інсулінорезистентності.

В ході дисертаційної роботи нами було проведено аналіз показників кардіогемодинаміки в обстежуваних групах. Середній показник КДО у хворих 1-ої групи дорівнював – 165,85±36,22 $см^3$; 2-ої -133,44±27,19 $см^3$; контрольної – 54,54±21,48 $см^3$ ($p_{1,2}$<0,00001, $p_{1,3}$<0,00001, $p_{2,3}$<0,00001); КСО– 104,57±28,86 $см^3$; 77,93±21,56 $см^3$; 21,69±7,49 $см^3$ відповідно ($p_{1,2}$<0,00001, $p_{1,3}$<0,00001,

$p_{2,3}$<0,00001); КДР– 5,74±0,6 см; 5,22±0,49 см; 3,55±0,58 мл відповідно ($p_{1,2}$<0,00001, $p_{1,3}$<0,00001, $p_{2,3}$<0,00001); КСР– 4,66±0,62 см; 4,11±0,52 см; 2,41±0,32 мл відповідно ($p_{1,2}$<0,00001, $p_{1,3}$<0,00001, $p_{2,3}$<0,00001); ТЗСЛШ – 1,37±0,13 см; 1,32±0,13 см; 1,07±0,08 см відповідно ($p_{1,2}$<0,00001, $p_{1,3}$<0,00001, $p_{2,3}$<0,00001); ТМШП– 1,26±0,11 см; 1,27±0,11 см; 1,13±0,08 см відповідно ($p_{1,2}$<0,00001, $p_{1,3}$<0,00001, $p_{2,3}$<0,00001); середній розмір ЛП– 4,07±0,31 см; 3,75±0,46 см; 3,19±0,15 см відповідно ($p_{1,2}$<0,00001, $p_{1,3}$<0,00001, $p_{2,3}$<0,00001); середній розмір аорти – 3,39±0,27 см; 3,3±0,22 см; 2,97±0,16 см відповідно ($p_{1,2}$<0,00001, $p_{1,3}$<0,00001, $p_{2,3}$<0,00001); УО– 60,27±13,3 $см^3$; 57,01±10,72 $см^3$; 28,39±12,38 $см^3$ відповідно (p_{1-2}<0,00001, p_{1-3}<0,00001, p_{2-3}<0,00001). У хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу відзначалась систолічна дисфункція ЛШ (ФВ <40%) на відміну від хворих, які не мали в анамнезі ЦД 2 типу та пацієнтів контрольної групи - 37,51±6,27%; 42,9±7,45%; 56,75±7,22 відповідно ($p_{1,2}$<0,00001, $p_{1,3}$<0,00001, $p_{2,3}$<0,00001).

Виходячи з вищезазначеного, у хворих на ГІМ при наявності супутнього ЦД 2 типу відзначалось достовірне збільшення основних розмірів ЛШ та значне зниження ФВ ЛШ, порівнюючи з хворими на ізольований ГІМ та з особами контрольної групи, що пояснює негативний вплив порушення вуглеводного обміну на показники кардіогемодинаміки.

Кореляційний аналіз між рівнями ЕМАР-ІІ та КДО, КСО, КДР, КСР продемонстрував наявність прямих помітних кореляційних зв'язків (r=0,669; r=0,622; r=0,657; r=0,692 відповідно, p<0,05). Між рівнем ЕМАР-ІІ та ФВ був виявлений зворотній помітний кореляційний зв'язок (r= - 0,551; p<0,05). Між рівнем ЕМАР-ІІ та ТЗСЛШ, ТМШП, середнім розміром ЛП були виявлені прямі помірні кореляційні зв'язки (r=0,349; r=0,300; r=0,407 відповідно, p<0,05). Між рівнем ЕМАР-ІІ та середнім розміром аорти, УО був виявлений прямий слабкий кореляційний зв'язок (r=0,282; r=0,200; відповідно; p >0,05).

Кореляційний аналіз між рівнями ADMA та КДО, КСО, КДР, КСР продемонстрував наявність прямих помітних кореляційних зв'язків (r=0,642;

r=0,666; r=0,644; r=0,672 відповідно, p<0,05). Між рівнем ADMA та ФВ був виявлений зворотній помітний кореляційний зв'язок (r=-0,652; p<0,05). Між рівнем ADMA та ТЗСЛШ, ТМШП, середнім розміром ЛП, аорти були виявлені прямі помірні кореляційні зв'язки (r=0,399; r=0,416; r=0,490; r=0,313 відповідно, p<0,05). Між рівнем ADMA та УО був виявлений прямий слабкий кореляційний зв'язок (r=0,230; p >0,05).

Таким чином, виявлений взаємозв'язок між маркерами ендотеліальної дисфункції та змінами геометрії, систолічної та диастолічної функцій ЛШ свідчать про негативний вплив EMAP-II та ADMA на кардіогемодинаміку.

У ході дисертаційної роботи було визначено середній рівень тропоніну І в двох обстежуваних та в контрольній групах. У хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу рівень тропоніну І був достовірно вищим ніж у хворих на ГІМ без супутнього ЦД 2 типу та в контрольній групі - 4,89±2,46 нг/мл; 2,67±2,06 нг/мл та 0,06±0,04 нг/мл відповідно ($p_{1,2}$<0,00001, $p_{1,3}$<0,00001, $p_{2,3}$<0,00001).

Вищезазначене демонструє гірший прогноз перебігу ГІМ при наявності ЦД 2 типу внаслідок більшого об'єму ушкодження міокарда в умовах гіперглікемії та інсулінорезистентності на тлі ендотеліальної дисфункції.

Нами були виявлені прямі помітні кореляційні зв'язки між рівнями показників ендотеліальної дисфункції (EMAP-II, ADMA) та маркером ураження міокарда (тропоніном І) (r=0,700; r=0,687 відповідно, p<0,05).

Вищезазначене демонструє вплив дисфункції ендотелію на розмір некротичної ділянки міокарда.

В ході нашого дисертаційного дослідження було проведено повторне обстеження хворих через 6 місяців після перенесеної коронарної події. Під час другого візиту хворих було акцентовано увагу на проведену тактику лікування.

При повторному визначенні показників ендотеліальної дисфункції спостерігалися достовірно вищі рівні EMAP-II та ADMA у хворих при

наявності в анамнезі ЦД 2 типу порівняно з хворими, які не мали супутнього порушення вуглеводного обміну (3,6±0,11 нг/мл; 2,28±0,05 нг/мл; p<0,00001 та 0,96±0,05 мкмоль/мл; 0,44 ± 0,04 мкмоль/мл; p<0,00001 відповідно;).

У хворих, які мали ЦД 2 типу, яким була проведена КВГ через 6 місяців після ГІМ рівень EMAP-II дорівнював 3,5±0,04 нг/мл, що було достовірно нижче ніж у хворих з вуглеводним порушенням, яким було проведене стандартне лікування низькомолекулярними гепаринами в поєднанні з подвійною антитромбоцитарною терапією (3,71±0,03 нг/мл), p<0,001. Порівнюючі середній рівень EMAP-II на 1-шу добу ГІМ та через 6 місяців після нього, слід зазначити, що він достовірно зменшився у всіх хворих з порушенням вуглеводного обміну (4,54±0,33 нг/мл та 3,6±0,11 нг/мл відповідно, p<0,00001). Достовірно нижчі середні рівні EMAP-II відзначалися у обстежуваних хворих при наявності супутнього порушення вуглеводного обміну через 6 місяців після ГІМ в порівнянні з 1-ою добою коронарної події, як після проведення КВГ, так і після проведення стандартної медикаментозної терапії (3,5±0,04 нг/мл та 4,55±0,46 нг/мл; 3,71±0,03 нг/мл та 4,52±0,5 нг/мл відповідно, p<0,00001).

У хворих без супутнього ЦД 2 типу через 6 місяців після ГІМ спостерігався достовірно нижчий рівень EMAP-II після проведення КВГ на відміну від тих, кому не було виконано вишезазначене втручання (2,24±0,01 нг/мл та 2,33±0,04 нг/мл відповідно, p<0,05). Оцінюючі динаміку даного маркеру ендотеліальної дисфункції можна побачити достовірне зменшення даного показника незалежно від обраної тактики лікування (1-ша доба ГІМ/через 6 місяців після нього - 2,74±0,21 нг/мл та 2,28±0,05 нг/мл відповідно, p<0,05). Достовірно нижчі середні рівні EMAP-II відзначалися у обстежуваних хворих без ЦД 2 типу при повторному обстеженні в порівнянні з первинним, як після проведення реваскуляризації, так і без використання даного методу лікування (2,24±0,01 нг/мл та 2,8±0,31 нг/мл; 2,33±0,04 нг/мл та 2,68±0,29 нг/мл відповідно, p<0,05).

Через 6 місяців після перенесеної коронарної події середній рівень ADMA у хворих після КВГ, які мають в анамнезі ЦД 2 типу дорівнював 0,92±0,04 мкмоль/мл, що було достовірно нижче ніж середній рівень даного показника у пацієнтів, яким проводилася стандартна терапія низькомолекулярними гепаринами в поєднанні з подвійною антитромбоцитарною терапією (0,99±0,04 мкмоль/мл, p <0,001). Оцінюючи ADMA в динаміці (1-ша доба ГІМ та через 6 місяців після нього) у хворих, які перенесли ГІМ, з ЦД в анамнезі, слід зазначити, що через 6 місяців даний показник був достовірно нижчим, незважаючи на тактику лікування хворих (1,57±0,11 мкмоль/мл та 0,96±0,05 мкмоль/мл відповідно, p<0,05). Достовірно нижчі середні рівні ADMA відзначалися у обстежуваних хворих при наявності супутнього порушення вуглеводного обміну через 6 місяців після ГІМ в порівнянні з 1-ою добою коронарної події, як після проведення КВГ, так і після проведення стандартної медикаментозної терапії (0,92±0,04 мкмоль/мл та 1,61±0,14 мкмоль/мл; 0,99±0,04 мкмоль/мл та 1,53±0,17 мкмоль/мл відповідно, p<0,05).

У хворих, які не мали в анамнезі супутнього ЦД 2 типу через 6 місяців після КВГ відзначався достовірно нижчий рівень ADMA ніж у пацієнтів, яким не проводилася реваскуляризація (0,4±0,01 мкмоль/л та 0,48±0,01 мкмоль/л відповідно, p<0,05). Враховуючи динаміку даного показника у пацієнтів без супутнього ЦД 2 типу в анамнезі, слід зазначити достовірне його зменшення з 1-ої доби ГІМ та через 6 місяців після ГІМ незалежно від проведеної тактики лікування (0,61±0,06 мкмоль/мл та 0,44 ± 0,04 мкмоль/мл відповідно, p<0,05). Достовірно нижчі середні рівні ADMA відзначалися у обстежуваних хворих без ЦД 2 типу через 6 місяців після ГІМ в порівнянні з 1-ою добою коронарної події, як після проведення реваскуляризації, так і без використання даного методу лікування (0,4±0,01 мкмоль/мл та 0,61±0,08 мкмоль/мл; 0,48±0,01 мкмоль/мл та 0,48±0,01 мкмоль/мл відповідно, p<0,05).

Вищезазначені результати відображають роль реваскуляризації в зниженні факторів ризику виникнення повторних коронарних подій на підставі позитивної динаміки середніх рівнів EMAP-II та ADMA. Слід зазначити, що при повторному обстеженні зберігається тенденція достовірно вищих показників ендотеліальної дисфункції у хворих при наявності ЦД 2 типу ($p<0,05$), що підтверджує патогенетичні особливості наявної дисфункції ендотелію при порушенні вуглеводного обміну.

В ході дисертаційної роботи нами було досліджено динаміку показників вуглеводного та ліпідного обмінів, маркеру некрозу міокарда, показників кардіогемодинаміки через 6 місяців після ГІМ.

Проаналізувавши динаміку рівня глюкози крові через 6 місяців після коронарної події, виявлено, що у пацієнтів з супутнім ЦД 2 типу залишався достовірно вищий рівень глюкози крові в порівнянні з хворими на ізольований ГІМ незалежно від проведеної тактики лікування (12,01±0,43 ммоль/л; 3,83 ±0,25 ммоль/л відповідно, $p<0,00001$).

У хворих з ЦД 2 типу після реваскуляризації мав місце достовірно нижчий рівень глюкози крові, порівнюючі з хворими, яким не була проведена КВГ (11,26±3,51 ммоль/л; 13,06±5,19 ммоль/л відповідно, $p<0,05$). Після проведення КВГ у даної групи хворих та після лікування антикоагулянтами зі стандартною подвійною антитромбоцитарною терапією спостерігалися достовірно нижчі рівні глюкози крові через 6 місяців після ГІМ в порівнянні з першою добою коронарної події (11,26±3,51 ммоль/л; 16,21±5,25 ммоль/л; $p<0,001$ та 13,06±3,55 ммоль/л; 15,89±5,19 ммоль/л; $p<0,005$ відповідно).

Через 6 місяців після перенесеної коронарної події у хворих без супутнього ЦД 2 типу після проведеної реваскуляризації мав місце достовірно нижчий рівень глюкози крові, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (3,5±0,21 ммоль/л; 4,21±0,68 ммоль/л відповідно, $p<0,05$). При повторному обстеженні після проведення КВГ та стандартної меликаментозної терапії відзначався достовірно нижчий рівень глюкози крові

в порівнянні з первинним обстеженням (3,5±0,21 ммоль/л; 5,61±0,36 ммоль/л; p <0,01 та 4, 21±0,68 ммоль/л; 4,93±0,92 ммоль/л; p<0,05 відповідно).

В ході виконання даного дослідження було визначено, що через 6 місяців після ГІМ при наявності у хворих ЦД 2 типу відзначався достовірно вищий рівень інсуліну крові, порівнюючі з хворими, які не мали даної супутньої патології в анамнезі незалежно від тактики лікування (25,67±1,39 мкМО/мл; 14,68±2,57 мкМО/мл відповідно, p<0,00001).

У хворих, які мали супутній ЦД 2 типу після проведення КВГ із стентуванням мав місце нижчий рівень інсуліну крові, порівнюючі з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією, що було статистично не значущим (25,08±1,31 мкМО/мл; 26,01±1,55 мкМО/мл відповідно, p > 0,05). При порівнянні даних повторного дослідження з первинним, слід зазначити, що при другому дослідженні рівень інсуліну крові був достовірно нижчим ніж на 1-шу добу ГІМ після проведення реваскуляризації та стандартної медикаментозної терапії (25,08±1,31 мкМО/мл; 26,35 ±1,35 мкМО/мл та 26,01±1,55 мкМО/мл; 27,8±1,62 мкМО/мл відповідно, p<0,005).

Через 6 місяців після перенесеного ГІМ у хворих без супутнього порушення вуглеводного обміну після проведеного ПКВ мав місце нижчий рівень інсуліну крові, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію, що не було статистично значущим (14,6±2,63 мкМО/мл; 14,99±2,3 мкМО/мл відповідно, p > 0,05). При повторному обстеженні після проведення КВГ та стандартної меликаментозної терапії відзначався достовірно нижчий рівень інсуліну крові в порівнянні з первинним обстеженням (14,6±2,63 мкМО/мл; 15,01±4,86 мкМО/мл та 14,99±2,3 мкМО/мл; 15,18±2,86 мкМО/мл; p<0,05 відповідно).

Через 6 місяців після ГІМ при наявності у хворих супутнього ЦД 2 типу був достовірно вищий рівень HbAc1 в порівнянні з хворими, які мали ізольований ГІМ незалежно від проведеної тактики лікування (7,88±0,87

мкмоль фруктози/гНb; 5,13±0,19 мкмоль фруктози/гНb відповідно, p<0,00001).

При повторному обстеженні у хворих, які мали супутній ЦД 2 типу, після проведеної КВГ із стентуванням, мав місце нижчий рівень HbAc1, порівнюючі з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією, що не було статистично значущим (7,77±0,84 мкмоль фруктози/гНb; 8,14±0,95 мкмоль фруктози/гНb відповідно, p > 0,05). Порівнюючи середній рівень HbAc1 в даній групі при вторинному дослідженні з первинним, відзначалось достовірне зниження даного показника після КВГ та стандартної медикаментозної терапії (7,77±0,84 мкмоль фруктози/гНb; 8,56±0,92 мкмоль фруктози/гНb; p < 0,001 та 8,14±0,95 мкмоль фруктози/гНb; 8,76±0,98 мкмоль фруктози/гНb; p< 0,005 відповідно).

Через 6 місяців після перенесеного ГІМ у хворих без супутньої патології після проведеного ПКВ мав місце нижчий рівень HbAc1, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (5,11±0,19 мкмоль фруктози/гНb; 5,19±0,24 мкмоль фруктози/гНb відповідно, p > 0,05). При порівнянні повторного рівня даного показника з первинним, слід зазначити, що спостерігалося достовірне його зменшення як після КВГ, так і після стандартної медикаментозної терапії (5,11±0,19 мкмоль фруктози/гНb; 5,62±0,19 мкмоль фруктози/гНb; p < 0,01 та 5,19±0,24 мкмоль фруктози/гНb; 5,61±0,23 мкмоль фруктози/гНb; p< 0,005 відповідно).

При повторному обстеженні через 6 місяців після ГІМ незалежно від тактики лікування достовірно вищий рівень індексу HOMA-IR спостерігався у хворих, які мали в анамнезі ЦД 2 типу, в порівнянні з хворими, які не мали дану супутню патологію (13,25±1,56; 2,15 ±0,79 відповідно, p<0,00001).

У хворих на ЦД 2 типу через 6 місяців після ГІМ та проведення КВГ із стентуванням, мав місце достовірно нижчий рівень індексу HOMA, порівнюючі з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна

терапія в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією (12,07±1,75; 14,89±1,69 відповідно, p<0,00001). При порівнянні рівня індексу HOMA при повторному вимірюванні з первинним, слід зазначити, що відзначалося його достовірне зменшення у хворих після КВГ та стандартної медикаментозної терапії (12,07±1,75; 17,91±2,49 та 14,89±1,69; 18,09±2,54 відповідно, p<0,005).

Через 6 місяців після перенесеної коронарної події у хворих без супутнього ЦД 2 типу після проведеної реваскуляризації мав місце нижчий рівень індексу HOMA, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію, що не було статистично значущим (2,11±0,77; 2,18±0,81 відповідно, p > 0,05). Рівень даного показника через 6 місяців після коронарної події був достовірно нижче даного показника на 1-шу добу ГІМ у хворих, які перенесли реваскуляризацію та лікування антикоагулянтами з подвійною антитромбоцитарною терапією (2,11±0,77; 2,69±1,35; p<0,01; та 2,18±0,81; 2,28±0,87; p<0,05 відповідно).

Таким чином, при повторному обстеженні у всіх хворих відзначалася позитивна динаміка показників вуглеводного обміну, що було особливо виражено після реваскуляризації при збереженні тенденції вищих показників при наявності ЦД 2 типу.

Через 6 місяців після ГІМ незалежно від тактики лікування достовірно вищий рівень ЗХС спостерігався у хворих, які мали в анамнезі ЦД 2 типу, в порівнянні з хворими, які не мали дану супутню патологію (4,7±0,43 ммоль/л; 3,33 ±0,25 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

При повторному обстеженні у хворих з порушенням вуглеводного обміну, яким була проведена КВГ із стентуванням, мав місце достовірно нижчий рівень ЗХС, порівнюючі з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з антитромбоцитарними препаратами (4,16±0,08 ммоль/л; 4,96±0,24 ммоль/л відповідно, p<0,00001). Слід зазначити, що при повторному дослідженні хворих з ЦД 2 типу відзначався достовірно нижчий рівень ЗХС, як після проведення КВГ, так і після стандартної

медикаментозної терапії в порівнянні з рівнем даного показника при первинному дослідженні (4,16±0,08 ммоль/л; 7,84±1,56 ммоль/л та 4,96±0,24 ммоль/л; 6,8±0,54 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після перенесеної коронарної події у хворих без супутнього ЦД 2 типу після проведеної реваскуляризації мав місце достовірно нижчий рівень ЗХС, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (3,14±0,1 ммоль/л; 3,62±0,08 ммоль/л відповідно, p<0,00001). Рівень ЗХС в крові після проведення КВГ та стандартної медикаментозної терапії при повторному дослідження був достовірно нижчим, ніж при первинному (3,14±0,1 ммоль/л; 5,58±0,53 ммоль/л та 3,62±0,08 ммоль/л; 5,26±0,77 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

У ході дослідження нами було визначено, що через 6 місяців після ГІМ при наявності у хворих ЦД 2 типу був достовірно вищий рівень ХС ЛПНЩ в порівнянні з хворими, які не мали даної супутньої патології незалежно від проведеної тактики лікування (2,3±0,39 ммоль/л; 1,12±0,24 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

При повторному обстеженні у хворих з супутнім ЦД 2 типу, яким була проведена КВГ із стентуванням, мав місце достовірно нижчий рівень ХС ЛПНЩ, порівнюючі з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з антитромбоцитарними препаратами (1,82±0,08 ммоль/л; 2,54±0,23 ммоль/л відповідно, p<0,00001). При оцінці середнього рівня даного показника було зазначено, що він був досторівно нижчим при вторинному обстеженні ніж при первинному, як після КВГ, так і стандартної медикаментозної терапії (1,82±0,08 ммоль/л; 5,37±1,62 ммоль/л та 2,54±0,23 ммоль/л; 4,33±0,52 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після перенесеного ГІМ у хворих без супутнього метаболічного порушення після проведеного ПКВ мав місце достовірно нижчий рівень ХС ЛПНЩ, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (0,96±0,14 ммоль/л; 1,38±0,08 ммоль/л відповідно,

p<0,00001). Слід зазначити, що середній рівень ХС ЛПНЩ у даної групи хворих після КВГ та стандартної медикаментозної терапії був достовірно нижчим, ніж при первинному дослідженні (0,96±0,14 ммоль/л; 3,13±0,53 ммоль/л та 1,38±0,08 ммоль/л; 2,91±0,77 ммоль/л, відповідно. p<0,00001).

Через 6 місяців після ГІМ при наявності у хворих супутнього ЦД 2 типу достовірно вищим був рівень ХС ЛПДНЩ в порівнянні з хворими, які мали ізольований ГІМ незалежно від проведеної тактики лікування (0,42±0,04 ммоль/л; 0,28±0,03 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

При повторному обстеженні у хворих, які мали супутній ЦД 2 типу, після проведеної КВГ із стентуванням, мав місце достовірно нижчий рівень ХС ЛПДНЩ, порівнюючі з хворими, яким було проведено стандартне лікування антикоагулянтами в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією (0,37±0,01 ммоль/л; 0,44±0,03 ммоль/л відповідно, p<0,00001). Слід зазначити, що при повторному дослідженні рівень ХС ЛПДНЩ був достовірно нижчим, ніж при первинному дослідженні після КВГ та стандартної медикаментозної терапії (0,37±0,01 ммоль/л; 0,7±0,09 ммоль/л та 0,44±0,03 ммоль/л; 0,62±0,09 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після перенесеного ГІМ у хворих без супутньої патології після проведеного ПКВ мав місце достовірно нижчий рівень ХС ЛПДНЩ, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (0,26±0,01 ммоль/л; 0,31±0,01 ммоль/л відповідно, p<0,00001). При порівнянні результатів повторного обстеження з первинним, слід зазначити, що середній рівень ХС ЛПДНЩ достовірно знизився, як після реваскуляризації, так і після стандартної медикаментозної терапії (0,26±0,01 ммоль/л; 0,48±0,08 ммоль/л та 0,31±0,01 ммоль/л; 0,45±0,08 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

При повторному обстеженні через 6 місяців після ГІМ незалежно від тактики лікування достовірно нижчий рівень ХС ЛПВЩ спостерігався у хворих, які мали в анамнезі ЦД 2 типу, в порівнянні з хворими, які не мали

дану супутню патологію (1,47±0,07 ммоль/л; 1,6±0,06 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

У хворих на ЦД 2 типу через 6 місяців після ГІМ та проведення КВГ із стентуванням, мав місце достовірно вищий рівень ХС ЛПВЩ, порівнюючі з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації антитромбоцитарними препаратами (1,53±0,07 ммоль/л; 1,44±0,06 ммоль/л, відповідно; p<0,00001). Порівнюючи середній рівень ХС ЛПВЩ, що був отриманий при повторному дослідженні, з первинним, слід вказати, що він був достовірно вищим, як після КВГ, так і після стандартного медикаментозного лікування (1,53±0,07 ммоль/л; 0,93±0,25 ммоль/л та 1,1±0,17 ммоль/л; 1,44±0,06 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після перенесеної коронарної події у хворих без супутнього ЦД 2 типу після проведеної реваскуляризації мав місце достовірно вищий рівень ХС ЛПВЩ, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (1,63±0,05 ммоль/л; 1,55±0,03 ммоль/л відповідно, p<0,00001). Слід зазначити, що при повторному дослідженні середній рівень ХС ЛПВЩ був достовірно вищим ніж первинному у даної категорії хворих, як після КВГ, так і після стандартної антикоагулянтної терапії з антиагрегантами (1,63±0,05 ммоль/л; 1,4±0,19 ммоль/л та 1,55±0,03 ммоль/л; 1,43±0,18 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

В ході диссертаційної роботи було визначено, що через 6 місяців після ГІМ при наявності у хворих ЦД 2 типу був достовірно вищий рівень ТГ в порівнянні з хворими, які не мали даної супутньої патології незалежно від проведеної тактики лікування (2,04±0,2 ммоль/л; 1,36±0,14 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

При повторному обстеженні у хворих з супутнім ЦД 2 типу, яким була проведена КВГ із стентуванням, мав місце достовірно нижчий рівень ТГ, порівнюючі з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією (1,64±0,16

ммоль/л; 2,15±0,15 ммоль/л відповідно, p<0,00001). При порівнянні рівня ТГ, отриманого при повторному дослідженні з первинним, було зазначено, що цей показник достовірно зменшився, як після проведення КВГ, так і після стандартної медикаментозної терапії (1,64±0,02 ммоль/л; 3,4±0,46 ммоль/л та 2,15±0,15 ммоль/л; 3,03±0,45 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після перенесеного ГІМ у хворих без супутнього метаболічного порушення після проведеного ПКВ мав місце достовірно нижчий рівень ТГ, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (1,25±0,03 ммоль/л; 1,51±0,05 ммоль/л відповідно, p<0,00001). При порівнянні результатів повторного обстеження з первинним, виявилося достовірне зменшення середнього рівня ТГ у даної категорії хворих, як після КВГ, так і після стандартної медикаментозної терапії (1,25±0,03 ммоль/л; 2,32±0,4 ммоль/л та 1,51±0,05 ммоль/л; 1,98±0,55 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після ГІМ при наявності у хворих супутнього ЦД 2 типу був достовірно вищий показник КА в порівнянні з хворими, які не мали даної супутньої патології незалежно від обраної тактики лікування (2,22±0,41 ммоль/л; 1,09±0,22 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

При повторному обстеженні у хворих, які мали супутній ЦД 2 типу, після проведеної КВГ із стентуванням, мав місце достовірно нижчий показник КА, порівнюючі з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією (1,75±0,07 ммоль/л; 2,45±0,29 ммоль/л відповідно, p<0,00001). При повторному дослідженні КА у даної групи хворих був достовірно нижчим ніж при первинному обстеженні, як після КВГ, так і після стандартної медикаментозної терапії (1,75±0,07; 8,46±4,31 та 2,45±0,29; 5,43±1,47 відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після перенесеного ГІМ у хворих без супутньої патології після проведеного ПКВ мав місце достовірно нижчий показник КА,

порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (0,93 ммоль/л±0,09 ммоль/л; 1,34 ммоль/л±0,08 ммоль/л відповідно;, p<0,00001). При повторному обстеженнні відзначався достовірно нижчий рівень КА в порівнянні з первинним після реваскуляризації та терапії антикоагулянтами з антитромбоцитарними препаратами (0,93±0,09; 3,09±0,87 та 1,34±0,08; 2,81±0,85 відповідно, p<0,00001).

Таким чином, через 6 місяців після коронарної події в стадії постінфарктного кардіосклерозу відзначалася позитивна динаміка показників ліпідного обміну, на тлі проведеної реваскуляризації або стандартної терапії антикоагулянтами з антитромбоцитарними препаратами, з використанням гіполіпідемічних лікарських засобів, що особливо було виражено після КВГ. При наявності порушення вуглеводного обміну середні рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА були достовірно вищими, а середній рівень ХС ЛПВЩ був достовірно нижчим в порівнянні з такими показниками хворих, які не мали в анамнезі ЦД 2 типу, що підкреслює вагому роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі ГІМ.

Через 6 місяців після ГІМ незалежно від обраної тактики лікування достовірно вищий рівень тропоніну І спостерігався у хворих, які мали в анамнезі ЦД 2 типу, в порівнянні з хворими, які не мали дану супутню патологію (0,41±0,07 ммоль/л; 0,14 ±0,05 ммоль/л відповідно, p<0,00001).

При повторному обстеженні у хворих на ЦД 2 типу, яким була проведена КВГ із стентуванням, мав місце достовірно нижчий рівень тропоніну І, порівнюючі з хворими, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією (0,33±0,03 ммоль/л; 0,45±0,04 ммоль/л відповідно, p<0,00001). Порівнюючи результати повторного обстеження з первинним, слід звернути увагу на достовірне зниження рівня даного показника після проведення реваскуляризації в порівнянні з лікуванням антикоагулянтами з подвійною антитромбоцитарною

терапією (0,33±0,03 нг/мл; 6,97±2,21 нг/мл та 0,45±0,04 нг/мл; 4,06±2,26 нг/мл відповідно, p<0,00001).

Через 6 місяців після перенесеної коронарної події у хворих без супутнього ЦД 2 типу після проведеної реваскуляризації мав місце достовірно нижчий рівень тропоніну І, порівнюючі з хворими, які отримали стандартну медикаментозну терапію (0,11±0,01 ммоль/л; 0,2±0,01 ммоль/л відповідно, p<0,00001). Слід зазначити, що результат тропоніну І при повторному обстеженні був достовірно нижчим ніж при первинному, як після КВГ, так і після стандартної медикаментозної терапії (0,11±0,01 нг/мл; 2,63±1,32 нг/мл та 0,2±0,01 нг/мл; 2,92±1,82 нг/мл відповідно, p<0,00001).

Таким чином, в ході дослідження, спостерігалася позитивна динаміка рівня тропоніну І через 6 місяців після коронарної події в порівнянні з первинним обстеженням, особливо після проведення КВГ, що підкреслює вплив реваскуляризації на процеси регенерації кардіоміоцитів. У хворих за наявності ЦД 2 типу відзначався вищий рівень даного показника, порівнюючи з хворими на ізольований ГІМ, що обумовлено більшою виразністю ендотеліальної дисфункції при наявності порушення вуглеводного обміну.

При аналізі показників кардіогемодинаміки було визначено, що при повторному обстеженні у хворих за наявності ЦД 2 типу в порівнянні з пацієнтами на ізольований ГІМ залишалися достовірно вищими наступні показники: КДО, КСО, КДР, КСР, ТЗСЛШ, ТМШП, розмір ЛП, розмір аорти, УО (117,89±12,94 мл та 79,25±7,6 мл; 67,67±11,42 мл та 41,55±5,84 мл; 4,99±0,25 см та 4,21±0,17 см; 3,96±0,23 см та 3,24 ±0,2 см; 1,31±0,06 см та 1,22±0,04 см; 1,23±0,04 см та 1,19±0,02 см; 3,29±0,09 см та 3,14±0,06 см; 3,29±0,09 см та 3,14±0,06 см; 49,19±6,05 мл та 37,76±3 мл відповідно, p<0,00001). Достовірно нижчою при повторному обстеженні була ФВ у хворих, які мали порушення вуглеводного обміну, на відміну від пацієнтів з ізольованим ГІМ (41,64±3,2% та 47,8±3,21% відповідно, p<0,00001).

При повторному обстеженні у хворих при наявності ЦД 2 типу після проведеної КВГ із стентуванням, мали місце достовірно нижчі показники КДО, КСО, КДР, КСР, ТЗСЛШ, ТМШП, розмір ЛП, розмір аорти, УО ніж після стандартного лікування антикоагулянтами з подвійною антитромбоцитарною терапією (103,86±4,75 мл та 124,74±9,69 мл; 61,6±5,49 мл та 70,64±12,41 мл; 4,73±0,1 см та 5,11±0,19 см; 3,78±0,15 см та 4,05±0,2 см; 1,29±0,08 см та 1,31±0,05 см; 1,21±0,03 см та 1,23±0,05 см; 3,57±0,26 см та 3,75±0,15 см; 3,27±0,05 см та 3,29±0,11 см; 42,31±2,7 мл та 52,54±4,03 мл відповідно, $p<0,00001$). У даної групи хворих після КВГ достовірно вищою була ФВ в порівнянні з хворими на ЦД 2 типу, які отримували антикоагулянтну терапію з антитромбоцитарними препаратами (42,12±2,95% та 40,65±3,54% відповідно, $p<0,00001$). Слід зазначити, що середні показники КДО, КСО, КДР, КСР, розмір ЛП, розмір аорти, УО при повторному обстеженні були достовірно меншими ніж при первинному, як після КВГ, так і після стандартного лікування антикоагулянтами з подвійною антитромбоцитарною терапією (103,86±4,75 мл, 187,47±42,5 мл та 124,74±9,69 мл, 157,23±29,68 мл; 61,6±5,49 мл, 118,86±36,4 мл та 70,64±12,41 мл, 98,85±23,29 мл; 4,73±0,1 см, 6,07±0,62 см та 5,11±0,19 см, 5,62±0,52 см; 3,78±0,15 см, 4,94±0,7 см та 4,05±0,2 см, 4,55±0,56 см; 3,57± 0,26 см, 4,13±0,29 см та 3,75±0,15 см, 4,04±0,33 см; 3,27± 0,05 см, 3,4± 0,33 см та 3,29±0,11 см, 3,38±0,24 см; 42,31± 2,7 мл, 68,61± 12,19 мл та 52,54±4,03 мл, 57,64±11,68 мл відповідно, $p<0,00001$). Середні показники ФВ при повторному обстеженні були вищими, ніж при первинному, як після КВГ так і після стандартної терапії антикоагулянтами з антитромбоцитарними препаратами (40,65±3,54% та 37,6±7,52%; 42,12±2,95% та 38,24±6,49% відповідно, $p<0,00001$).

При повторному обстеженні у хворих на ізольований ГІМ після проведеної КВГ із стентуванням в порівнянні з пацієнтами, яким була проведена стандартна медикаментозна терапія, мали місце достовірно нижчі показники КДО, КСО, КДР, КСР, ТЗСЛШ, ТМШП, розмір ЛП, розмір аорти,

УО (73,41±2,24 мл та 88,32±1,29 мл; 31,17±2,03 мл та 48,7±1,67 мл; 4,08±0,05 см та 4,41±0,03 см; 3,12±0,17 см та 3,43±0,05 см; 1,2±0,04 см та 1,24±0,02 см; 1,18±0,02 см та 1,2±0,01 см; 3,29±0,06 см та 3,36±0,07 см; 3,11±0,04 см та 3,18±0,06 см; 36,24±2,72 мл та 40,12±1,58 мл відповідно, p<0,00001). Достовірно вищим був показник ФВ після КВГ в порівнянні з даним показником у хворих, які отримували антикоагулянтну терапію з антитромбоцитарними препаратами (49,32±2,98% та 45,44±1,85% відповідно, p<0,00001). Слід зазначити, що середні показники КДО, КСО, КДР, КСР, ТЗСЛШ, ТМШП, розмір ЛП, розмір аорти, УО при повторному обстеженні були достовірно меншими ніж при первинному, як після КВГ, так і після стандартного лікування антикоагулянтами з подвійною антитромбоцитарною терапією (73,41±2,24 мл, 138,51±22,79 мл та 88,32±1,29 мл, 128,26±30,56 мл; 37,17±2,03 мл, 78,2±19,52 мл та 48,7±1,67 мл, 77,37±24,67 мл; 4,08±0,05 см, 5,31±0,41 см та 4,41±0,03 см, 5,11±0,58 см; 3,12±0,17 см, 4,13±0,48 см та 3,43±0,05 см, 4,09±0,57 см; 1,2±0,04 см, 1,31±0,16 см та 1,24±0,02 см, 1,3±0,14 см; 1,18±0,02 см, 1,29±0,11 см та 1,2±0,01 см, 1,24±0,10 см; 3,36±0,07 см, 3,63±0,39 см та 3,29±0,06 см, 4±0,51 см; 3,11±0,04 см, 3,35±0,2 см та 3,18± 0,06 см, 3,26±0,23 см; 36,24±2,72 мл, 60,3±10,31мл та 40,12± 1,58 мл, 52,45±9,76 мл відповідно, p<0,00001). Середні показники ФВ при повторному обстеженні були вищими, ніж при первинному, як після КВГ, так і після стандартної терапії антикоагулянтами з антитромбоцитарними препаратами (49,32±2,98% та 45,21±8,33%; 45,44±1,85% та 41±7,33 %; відповідно; p<0,00001).

Вищезазначене свідчить про вагомий вплив порушення вуглеводного обміну на кардіогемодинаміку хворих, які перенесли ГІМ та підкреслює перевагу реваскуляризації перед застосуванням антикоагулянтів з подвійною антитромбоцитарною терапією на структурно-функціональний стан міокарда, особливо при наявності ЦД 2 типу.

В ході дисертаційної роботи нами були виявлені ускладнення перебігу ГІМ у хворих, особливо при наявності порушення вуглеводного обміну у

вигляді ЦД 2 типу. Для оцінки ризику виникнення вищезазначеного рівні маркерів ендотеліальної дисфункції було розподілено на 3 тертілі: EMAP-II: ⩽3,59 нг/мл - 1-й тертіль; 3,59 нг/мл < EMAP-II ⩽5,67 нг/мл – 2-й тертіль; EMAP-II > 5,67 нг/мл - 3-ій тертіль. ADMA: ⩽1,45 мкмоль/л – 1-ий тертіль; 1.45 мкмоль/л < ADMA ⩽1.98 мкмоль/л – 2-ий тертіль; ADMA >1.98 мкмоль/л – 3-ій тертіль. Окрім того, було виявлено, що найбільш схильними до виникнення ранніх та пізніх ускладнень ГІМ були хворі, рівень маркерів EMAP-II та ADMA яких відносився до груп 3-ого тертілю.

У нашому дослідженні за допомогою новітніх маркерів, які демонструють ураження ендотелію (EMAP-II та ADMA), для своєчасного виявлення ускладнень ГІМ було спрогнозовано ризик виникнення ФШ, ГЛШН, рецидиву ГІМ, повторного ГІМ, КШ, летального наслідку. Нами було побудовано ROC - криві на плоскості чутливість – специфічність з оцінкою площі під кривою, що відображали прогностичні характеристики досліджуваного параметру. Окрім того, було створено багатофакторні регресійні моделі прогнозу розвитку ускладнень протягом госпітальному періоду ГІМ (ГЛШН, КШ, ФШ, летальний наслідок) та 6 місяців після перенесеної коронарної події (повторний ГІМ). При отриманні результату, що дорівнює або наближається до 1, можна прогнозувати ймовірність розвитку того чи іншого ускладнення.

В ході нашого дослідження було розроблено багатофакторну логістичну регресійну модель прогнозу розвитку ФШ у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу або без нього за допомогою EMAP-II протягом госпітального періоду.

$$p_{(\text{ФШ}=1)} = \frac{1}{1+2.718282^{-\left(-7.46107+1.09031\times EMAP-II+1.92089\times\begin{cases}1,\text{якщо ЦД}=0\\-1,\text{якщо ЦД}=1\end{cases}\right)}} \qquad (8.1)$$

Також було розроблено багатофакторну логістичну регресійну модель прогнозу розвитку ФШ у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та з ізольованим ГІМ за допомогою ADMA протягом госпітального періоду.

$$p_{(\text{ФШ}=1)} = \frac{1}{1+2.718282^{-\left(-15.8147+9.5594*ADMA+6.7481\times\begin{cases}1,\text{якщо ЦД}=0\\-1,\text{якщо ЦД}=1\end{cases}\right)}} \quad (8.2)$$

Нами були побудовані ROC-криві, що відображали прогностичні характеристики досліджуваного параметру. Згідно з вищезазначеним, ADMA показав прогностичні властивості у відношенні розвитку ФШ протягом госпітального періоду у всіх обстежуваних хворих після перенесеного ГІМ (чутливість -100%, специфічність - 73,91%). При рівні ADMA > 3 мкмоль/л можна прогнозувати розвиток ФШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих обох груп.

За результатами нашого дослідження було розроблено багатофакторну логістичну регресійну модель щодо прогнозу розвитку ГЛШН у хворих за допомогою EMAP-II протягом госпітального періоду, незалежно від наявності чи відсутності супутньої патології.

$$p_{(\text{ГЛШН}=1)} = \frac{1}{1+2.718282^{-\left(-1.02586-1.54037\times\begin{cases}1,\text{якщо ЦД}=0\\-1,\text{якщо ЦД}=1\end{cases}+1.31321\times\begin{cases}1,\text{якщо стать}=\text{ж}\\-1,\text{якщо стать}=\text{ч}\end{cases}-0.54642\times EMAP-II\right)}} \quad (8.3)$$

Примітка: ж- жіноча стать; ч – чоловіча стать.

Згідно з результатами побудованої ROC-кривої, EMAP-II продемонстрував прогностичні властивості у відношенні розвитку III класу СН за шкалою Killip - ГЛШН – набряку легень протягом госпітального періоду у хворих після перенесеного ГІМ (чутливість -66,67%, специфічність - 82,61%). Було зазначено, що при значенні EMAP-II > 1,96 нг/мл є висока ймовірність розвитку ГЛШН у госпітальному періоді ГІМ у хворих з ЦД 2 типу.

Також було розроблено багатофакторну логістичну регресійну модель прогнозу розвитку ГЛШН у хворих обох груп за допомогою ADMA протягом госпітального періоду ГІМ.

$$p_{(\text{ГЛШН=1})} = \frac{1}{1+2.718282^{-\left(-1.02586-1.54037\times\left\{\begin{matrix}1,\text{якщо ЦД=0}\\-1,\text{якщо ЦД=1}\end{matrix}\right.+1.31321\times\left\{\begin{matrix}1,\text{якщо стать=ж}\\-1,\text{якщо стать=ч}\end{matrix}\right.-0.54642\times ADMA\right)}} \quad (8.4)$$

Згідно з результатами побудови ROC-кривої, ADMA має прогностичні властивості у відношенні розвитку III класу СН за шкалою Killip - ГЛШН – набряку легень протягом госпітального періоду ГІМ (чутливість - 66,67%, специфічність - 86,96%). При значенні ADMA > 2,31 мкмоль/л можна прогнозувати розвиток III класу СН за шкалою Killip – ГЛШН – набряку легень у госпітальному періоді ГІМ у хворих з ЦД 2 типу.

В ході дисертаційної роботи було розроблено багатофакторну логістичну регресійну модель прогнозу розвитку повторного ГІМ у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та без нього за допомогою EMAP-II протягом 6 місяців після перенесеної коронарної події.

$$p_{(\text{повторний ГІМ=1})} = \frac{1}{1+e^{-(-3.063406+0.368274\times EMAP-II)}} \quad (8.5)$$

Примітка: e -2.718282

Також було розроблено багатофакторну логістичну регресійну модель прогнозу розвитку повторного ГІМ у хворих 1-ої та 2-ої груп за допомогою ADMA протягом 6 місяців спостереження.

$$p_{(\text{повторний ГІМ=1})} = \frac{1}{1+e^{-(-3.15482+1.21239*ADMA)}} \quad (8.6)$$

Примітка: e -2.718282

Було виявлено, що ADMA продемонстрував прогностичні властивості у відношенні розвитку повторного ГІМ протягом 6-місячного спостереження у

хворих обох груп після перенесеної коронарної події (чутливість - 66,67%, специфічність -82,22%). Результати ROC-аналізу демонструють прогностичні властивості ADMA з високою чутливістю та специфічністю, а саме, при значенні даного показника > 2,17 мкмоль/л прогнозують розвиток повторного ГІМ протягом 6-місячного спостереження ухворих обох груп після перенесеної коронарної події.

В ході дисертаційної роботи було наведено результати побудови ROC-кривої, згідно з якою ADMA показав прогностичні властивості у відношенні розвитку повторного ГІМ протягом 6-місячного спостереження у хворих на ГІМ без супутнього ЦД 2 типу після перенесеної коронарної події (чутливість -100%, специфічність - 69,57%). При значенні даного показника > 1,99 мкмоль/л можна прогнозувами розвиток повторного ГІМ протягом 6-місячного спостереження у хворих на ГІМ без супутнього ЦД 2 типу після перенесеної коронарної події.

Нами було розроблено багатофакторну логістичну регресійну модель прогнозу розвитку КШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих на з супутнім ЦД 2 типу та без нього за допомогою EMAP-II.

$$p_{(\text{КШ}=1)} = \frac{1}{1+2.718282^{-\left(-10.8530+2.1063\times EMAP-II+3.2714\times\begin{cases}1,\text{якщо ЦД відсутній}\\-1,\text{якщо ЦД присутній}\end{cases}+0.4801\times\begin{cases}1,\text{якщо стать=“ж”}\\-1,\text{якщо стать=“ч”}\end{cases}-0.3665\times\begin{cases}1,\text{якщо ЦД}\times\text{стать}=1\\-1,\text{якщо ЦД}\times\text{стать}=-1\end{cases}\right)}} \qquad (8.7)$$

EMAP-II продемонстрував прогностичні властивості у відношенні розвитку КШ протягом госпітальному періоду ГІМ у хворих обох груп (чутливість - 100%, специфічність - 37,78%). При значенні EMAP-II > 2,37 нг/мл можна прогнозувати розвиток IV класу за шкалою Killip протягом госпітального періоду ГІМ у всіх обстежуваних хворих.

В ході дисертаційної роботи було побудовано ROC-криву, згідно з якою EMAP-II показав прогностичні властивості у відношенні розвитку КШ протягом госпітального періоду ГІМ у хворих з ЦД 2 типу (чутливість -100%, специфічність - 84%). Результати ROC-аналізу продемонстрували

прогностичні властивості EMAP-II з високою чутливістю та специфічністю, а саме, при значенні даного показника > 6, 45 нг/мл можна прогнозувати розвиток IV класу за шкалою Killip протягом госпітального періоду ГІМ у хворих з ЦД 2 типу.

Нами було побудовано ROC-криву, згідно з якою EMAP-II показав прогностичні властивості у відношенні розвитку КШ протягом госпітального періоду ГІМ у хворих без ЦД 2 типу (чутливість -100%, специфічність - 65%). В ході дисертаційної роботи були виявлені прогностичні властивості EMAP-II з високою чутливістю та специфічністю, а саме, при значенні даного показника > 3,34 нг/мл є ймовірність розвитку IV класу за шкалою Killip протягом 6 місяців спостереження у хворих на ГІМ без ЦД 2 типу.

Також було розроблено багатофакторну логістичну регресійну модель прогнозу розвитку КШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих обох груп за допомогою ADMA.

$$p_{(\text{КШ}=1)} = \frac{1}{1+2.718282^{-\left(-14.1315+9.4814\times ADMA+6.3842\times\begin{cases}1,\text{якщоЦД}=0\\-1,\text{якщо ЦД}=1\end{cases}\right)}} \qquad (8.8)$$

Згідно з цим ADMA показав прогностичні властивості у відношенні розвитку КШ протягом госпітального періоду ГІМ у хворих обох груп після перенесеного ГІМ (чутливість - 100%, специфічність - 46,67%). Результати ROC-аналізу продемонстрували прогностичні властивості ADMA з високою чутливістю та специфічністю, а саме, при значенні даного показника > 1, 98 мкмоль/л можна прогнозувати розвиток IV класу за шкалою Killip протягом госпітального періоду у хворих обох груп.

Нами в ході дисертаційної роботи було побудовано ROC-криву, згідно з якою ADMA показав прогностичні властивості у відношенні розвитку КШ протягом госпітального періоду ГІМ у хворих з ЦД 2 типу (чутливість - 100%, специфічність -72%). При значенні ADMA > 2,08 мкмоль/л є ймовірність

виникнення IV класу за шкалою Killip протягом госпітального періоду у хворих на ГІМ з порушенням вуглеводного обміну.

В ході даного дослідження при побудові ROC-кривої було виявлено, що ADMA продемонстрував прогностичні властивості у відношенні розвитку КШ протягом госпітального періоду ГІМ у хворих без ЦД 2 типу (чутливість - 100%, специфічність - 85%). При значенні ADMA > 6,18 мкмоль/л можна прогнозувати розвиток IV класу за шкалою Killip – КШ протягом госпітального періоду ГІМ у хворих на ГІМ без ЦД 2 типу.

В ході дослідження було розроблено багатофакторну логістичну регресійну модель щодо прогнозу розвитку летального наслідку у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та без нього за допомогою EMAP-II протягом госпітального періоду.

$$p_{(\text{летальність}=1)} = \frac{1}{1+e^{-\left(-13.4108+2.4119\times EMAP-II+4.4025\times\begin{cases}1,\text{якщоЦД}=0\\-1,\text{якщо ЦД}=1\end{cases}\right)}} \qquad (8.9)$$

Примітка: e -2.718282

Також нами була побудована ROC-крива, згідно з якою EMAP-II показав прогностичні властивості у відношенні розвитку летального випадку протягом госпітального періоду у хворих обох груп (чутливість - 75%, специфічність - 75%). Результати ROC-аналізу продемонстрували прогностичні властивості EMAP-II при значенні >3,44 нг/мл щодо розвитку летального випадку протягом госпітального періоду у хворих обох груп.

Також було розроблено багатофакторну логістичну регресійну модель прогнозу розвитку летального наслідку у хворих 1-ої та 2-ої груп за допомогою ADMA протягом госпітального періоду.

$$p_{(\text{летальність}=1)} = \frac{1}{1+e^{-\left(-35.2275+23.1033*ADMA+16.6272\times\begin{cases}1,\text{якщо ЦД}=0\\-1,\text{якщо ЦД}=1\end{cases}\right)}} \qquad (8.10)$$

Примітка: e -2.718282

Нами була побудована ROC-крива, згідно з якою ADMA показав прогностичні властивості у відношенні розвитку летального випадку протягом госпітального періоду ГІМ у хворих обох груп (чутливість - 75%, специфічність - 75%).

Результати проведеного ROC-аналізу продемонстрували прогностичні властивості ADMA при значенні > 0,76 мкмоль/л щодо розвитку летального випадку протягом госпітального періоду ГІМ у хворих обох груп.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі наведено вирішення актуального питання внутрішньої медицини, а саме підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу, а також прогнозування розвитку несприятливих серцево-судинних подій протягом 6 місяців спостереження на підставі вивчення рівнів ендотеліального моноацитактивуючого пептиду-II та асиметричного диметиларгініну.

2. У хворих на гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу зростали рівні маркерів ендотеліальної функції - ендотеліального моноацитактивуючого пептиду-II та асиметричного диметиларгініну порівняно з хворими на ізольований гострий інфаркт міокарда у 1,66 та 2,52 рази відповідно та з особами групи контролю у 4,1 та 9,2 рази відповідно. Сироваткові рівні ендотеліального моноацитактивуючого пептиду-II та асиметричного диметиларгініну у хворих на гострий інфаркт міокарда зростали відповідно до ступенів важкості ЦД 2 типу, при розвитку гострої серцевої недостатності, при трансмуралізації зони ураження міокарда. Високі рівні ендотеліального моноацитактивуючого пептиду-II та асиметричного диметиларгініну були пов’язані з високим ризиком смертності у гострому і віддаленому періоді інфаркту міокарда, визначеним за шкалою GRACE. У хворих з гострим інфарктом міокарда збільшувались рівні глікемії, інсулінемії, глікозильованого гемоглобіну, індексу інсулінорезистентності HOMA-IR, тропоніну I, а також холестерину ліпопротеїдів низької щільності за наявності цукрового діабету 2 типу, виразність змін була залежною від важкості метаболічних порушень.

3. У хворих на гострий інфаркт міокарда при наявності цукрового діабету 2 типу та ізольований гострий інфаркт міокарда виявлено зростання кінцевого систолічного та кінцевого діастолічного розмірів і об’ємів, розміру

лівого передсердя та зниження фракції викиду лівого шлуночка порівняно з особами контрольної групи. За наявності супутнього цукрового діабету 2 типу у хворих з гострим інфарктом міокарда відбувались більш виразні процеси дилатації розмірів і порожнин лівого передсердя та лівого шлуночка із зниженням систолічної функції останнього (за рівнем фракції викиду).

4. Гіперінсулінемія, гіперглікемія, інсулінорезистентність у хворих на гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу призводила до зростання активності ендотеліального моноацитактивуючого пептиду-II та асиметричного диметиларгініну, що супроводжувалось проатерогенною перебудовою ліпідного профіля, розширенням порожнин лівого передсердя та лівого шлуночка зі зниженням систолічної функції останнього.

5. У хворих після перенесеного гострого інфаркту міокарда за наявності або відсутності супутнього цукрового діабету 2 типу спостерігалось зниження сироваткових рівнів ендотеліального моноцитактивуючого пептиду та асиметричного діметіларгінину як у групі після проведенного перкутанного втручання, так і у групі, яка отримувала низькомолекулярні гепарини. Більшою мірою позитивні зміни виявлено у хворих без метаболічних порушень після стентування інфаркт-залежної артерії.

6. Ендотеліальний моноацитактивуючий пептид-II та асиметричний диметиларгінін виявили прогностичну цінність щодо життєзагрозливого порушення ритму серця у вигляді фібриляції шлуночків, III та IV класів гострої серцевої недостатності за шкалою Killip, летальності у госпітальному періоді гострого інфаркту міокарда у хворих із цукровим діабетом 2 типу, а також у відношенні розвитку повторного інфаркту міокарда протягом 6 місяців спостереження, що дозволило побудувати моделі прогнозу розвитку ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу рекомендується визначати рівні ендотеліального моноацитактивуючого пептиду-II, асиметричного диметиларгініну, які мають прогностичні властивості у відношенні розвитку загрозливого порушення ритму у вигляді фібриляції шлуночків при рівні більше 1,96 нг/мл і 2,31 мкмоль/л відповідно.

2. Рекомендується визначення концентрації асиметричного диметиларгініну в сироватці крові для прогнозу розвитку повторного інфаркту міокарда протягом 6 місяців спостереження після першої серцево-судинної події, збільшення рівня якого більше 2,17 мкмоль/л незалежно від наявності супутніх метаболічних порушень у вигляді цукрового діабету 2 типу володіє предикторними властивостями.

3. Для прогнозування розвитку III класу гострої серцевої недостатності за шкалою Killip у гострому періоді інфаркту міокарда за наявності цукрового діабету 2 типу рекомендується визначати сироваткові рівні ендотеліального моноцитактивуючого пептиду – II та асиметричного діметіларгінину, при підвищенні концентрацій яких більше 1,96 нг/мл та 2,31 мкмоль/л відповідно прогнозують розвиток гострої лівошлуночкової недостатності - набряку легень.

4. У хворих з гострим інфарктом міокарда у госпітальному періоді та цукровим діабетом 2 типу з метою прогнозування розвитку гострої серцевої недостатності IV класу за шкалою Killip рекомендується визначати рівні ендотеліального моноцитактивуючого пептиду – II та асиметричного діметіларгінину, які володіють прогностичними властивостями щодо розвитку кардіогенного шоку при рівні більше 6,45 нг/мл та 2,08 мкмоль/л відповідно.

5. У хворих на ГІМ за наявності та відсутності цукрового діабету 2 типу рекомендується визначати сироваткові рівні ендотеліального моноцитактивуючого пептиду – II та асиметричного діметіларгінину, які при

зростанні концентрацій більше 3,44 нг/мл та 0,76 мкмоль/л є маркерами прогнозу летальності.

6. Рекомендується застосовувати моделі прогнозу летальності, повторного гострого інфаркту міокарда, розвитку фібриляції шлуночків, гострої серцевої недостатності із залученням показників, асиметричного діметіларгінину внаслідок їх предикторних властивостей.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1.Kovalenko VM, Kornatskyi VM. Problemy zdorov'ya i medychnoi dopomohy ta model pokrashchennya v suchasnykh umovakh (posibnyk) [Health and medical problems and the model of improvement in modern conditions (manual)]. K; 2016. 261 s. [Ukrainian].

2.Kravchuk N.H., Rudenko N.H.. Pokaznyky zdorov'ya naselennya ta vykorystannya resursiv okhorony zdorov'ya v Ukraini za 2013-2014 roky [Indicators of population health and use of health resources in Ukraine for 2013-2014]. Analitychno-statystychnyi dovidnyk. K; 2015. 325 s. [Ukrainian].

3.Rydén L., Standl E., Bartnik M., Van den Berghe G., Betteridge J., de Boer M.J., et al. Guideline on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases, executive summary. Europ Heart J. 2007; 28: 88-136. doi: 10.1016/S1885-5857(07)60205-9.

4.Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J. et al. The vascular endothelium and human disease. Int. J. Biol. Sci. 2013;9(10): 1057-1069.

5.Березин А. Е. Крузляк П. Циркулирующие эндотелиальные апоптические микрочастицы как новый маркер кардиоваскулярного риска (обзор литературы). Український медичний часопис. 2014; 5 (103): 83-88.

6.Могильницкая Л.А. Маньковский Б.Н. Содержание эндотелиального моноцитактивирующего пептида-II у больных сахарным диабетом 1 типа с микроангиопатиями и артериальной гипертензией . Международный журнал «Сахарный диабет». 2016; 19 (4): 309-314.

7.Родионов Р.Н. , Блохин И.О., Галагудза М.М., Шляхта Е.В., Ленту С.Р. Ассиметричный диметиларгинин и его роль в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Международный журнал «Артериальная гипертензия». 2008;14(4):306-314.

8. Шулькина С.Г.,Смирнова Е.Н., Желобов В.Г.Клиническое значение маркеров эндотелиальной дисфункции в диагностике функционального

состояния почек у больных с артериальной гипертензией в сочетании с ожирением. Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2016; 18 (5):19-24.

9. Gorbas I.M., Smirnova I.P.(2019) Jepidemiologicheskie aspekty serdechno-sosudistyh zabolevanij [Epidemiological aspects of cardiovascular diseases]. Compendium 2019 . Medicines. Ed. V.N. Kovalenko - K .: MORION, 2019 .-- 2480 p. [Ukrainian]. Available from: https://compendium.com.ua/clinical-guidelines/cardiology/section-3/glava-1-epidemiologicheskie-aspekty-serdechno-sosudistyh-zabolevanij/.

10. Matsuzawa Y., Guddeti R., Kwon T., Lerman L., Lerman A. Treating coronary disease and the impact of endothelial dysfunction. Prog Cardiovasc Dis. 2015;57(5):431-42. PubMed PMID: 25459974. PMCID: PMC4366314. doi: 10.1016/j.pcad.2014.10.004.

11.Horio E., Kadomatsu T., Miyata K., Arai Y., Hosokawa K., Doi Y., et al. Role of endothelial cell-derived angptl2 in vascular inflammation leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis progression. Arterioscler, Thromb, Vasc Biol. 2014;34(4):790–800. PubMed PMID: 24526691. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.303116.

12. Болезни сердечно-сосудистой системы и рак – наиболее частые причины смерти среди украинцев в 2020 году, - Госстат [Internet]. [цитовано 2021 грудень 31] Available from: https://112.ua/zdorovie/bolezni-serdechno-sosudistoy-sistemy-i-rak-samye-chastye-prichiny-smertey-sredi-ukraincev-v-2020-godu-gosstat-547120.html.

13. Коронавирус забрал жизнь 2,65% всех умерших в 2020 году украинцев. Госстат назвал причины смертей в стране [Internet]. [цитовано 2020 грудень 30] Available from: https://strana.ua/news/312931-ot-cheho-umirali-ukraintsy-v-2020-hodu-dannye-hosstata.html.

14.Кількість померлих в Україні за причинами смерті в 2021 році (за причинами смерті) [Internet]. [цитовано 2021 грудень 31] Available from: https://index.minfin.com.ua/ua/reference/people/deaths/2021/.

15. Кількість померлих за причинами смерті в січні 2022 року 2022 [Internet]. [цитовано 2022 січень 31] Available from: http://www.ukrstat.gov.ua.

16. Sanchis-Gomar F., Perez-Quilis C., Leischik R., Lucia A., Sanchis-Gomar F. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome Ann Transl Med. 2016; 4(13):256. doi: 10.21037/atm.2016.06.33. Review. PubMed PMID: 27500157; PubMed Central PMCID: PMC4958723.

17. Ammouri A.A., Abu Raddaha A.H., Natarajan J., D'Souza M.S., Ammouri A.A. Perceptions of risk of coronary heart disease among people living with type 2 diabetes mellitus. Int J Nurs Pract. 2018; 24(1). PubMed PMID: 29119639. doi: 10.1111/ijn.12610.

18. Garcia M., Mulvagh S., Merz N.B., Buring J., Manson J.Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. Circ Res. 2016; 118(8):1273-93. PubMed PMCID: PMC4834856. NIHMSID: NIHMS771699. PMID: 27081110. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307547.

19. Navinan M.R., Mendis S., Wickramasinghe S., Kathirgamanathan A., Fernando T., Yudhisdran J. Inflammation in ST- elevation myocardial infarction: risk factors, patterns of presentation and association with clinical picture and outcome, an observational study conducted at the Institute of Cardiology-National Hospital of Sri Lanka. BMC Cardiovasc Disord. 2019;19(1):111. PubMed PMCID: PMC6518612. PMID: 31088357. doi: 10.1186/s12872-019-1104-5.

20. Washington Uo. IHME-Sri Lanka: University of Washington; 2017. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [cited 2018 20/11/2018] Available from: http://www.healthdata.org/sri-lanka.

21. Ong S.B., Hernandez-Resendiz S., Crespo-Avilan G.E., Mukhametshina R.T., Kwek X.Y., Cabrera-Fuentes H.A., et al. Inflammation following acute

myocardial infarction: multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. Pharmacol Ther. 2018; 186:73–87. PubMed PMID: 29330085 PMCID: PMC5981007. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.001.

22. Noaman S., Dinh D., Reid C., Brennan A., Clark D., Shaw J., Freeman M., Sebastian M., Oqueli E., Ajani A., Walton A., Bloom J., Biswas S., Stub D., Duffy S., Chan W. Comparison of Outcomes of Coronary Artery Disease Treated by Percutaneous Coronary Intervention in 3 Different Age Groups (<45, 46-65, and >65 Years). Am J Cardiolю.2021;S0002-9149(21)00410-0. Online ahead of print. PubMed PMID: 34147208. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.05.002.

23. Амосова К.М., Безродний А.Б. та ін. Особливості клінічного перебігу, прогнозу та морфо-функціонального стану міокарда у хворих на Q-інфаркт міокарда з ранньою систолічною дисфункцією лівого шлуночка в сучасних умовах лікування віку. Український медичний часопис. 2005;4(48), VII/VIII:56-60.

24. Дзяк Г.В., Коваль О.В., Каплан П.А., Півняк А.Г. Запалення та імунопатологічні зміни при гострих коронарних синдромах: чи необхідна зміна стандартів терапії? Нова медицина.2003; 4(9): 26-31.

25. Kosmopoulos M., Bartos J., Yannopoulos D. ST-Elevation Myocardial Infarction Complicated by Out-of-Hospital Cardiac Arrest. Interv Cardiol Clin.2021;10(3):359-368. PubMed PMID: 34053622. doi: 10.1016/j.iccl. 2021.03.007.

26. Заклади охорони здоров’я та захворюваність населення України у 2013 році. Державна служба статистики України. Статистичний бюлетень, м. Київ, 2014 [Internet]. [цитовано 2020 січень 1] Available from: www.ukrstat.gov.ua.

27. Rodriguez-Poncelas A., Coll-de-Tuero G., Saez M., Garrido-Martín J.M., Millaruelo-Trillo J.M., Barrot de-la-Puente J., et al. (2015). Comparison of different vascular risk engines in the identification of type 2 diabetes patients with high cardiovascular risk. BMC Cardiovasc Disord. 13;15:121. PubMed PMID:

26464076; PubMed Central PMCID: PMC4605091. doi: 10.1186/s12872-015-0120-3.

28. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2015; Т.18 (1S): 1-112.

29. Schmitt V., Leuschner A., Jünger C., Pinto A., Hahad O., Schulz A., Arnold N., Tröbs S., Panova-Noeva M., Keller K., Zeller T., Beutel M., Pfeiffer N., Strauch K., Blankenberg S., Lackner K., Prochaska J., Wild P., Münzel T. Cardiovascular profiling in the diabetic continuum: results from the population-based Gutenberg Health Study. Clin Res Cardiol. 2021. PubMed PMID: 34169342. doi: 10.1007/s00392-021-01879-y.

30. Ezzati M. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. Collaboration NCDRF 2016; The Lancet. 2016; 387:1513–1530. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8.

31. Pagidipati N.J., Gaziano T.A. Estimating deaths from cardiovascular disease: a review of global methodologies of mortality measurement. Circulation. 2013; 127: 749–756. PubMed PMID: 23401116 PMCID: PMC3712514. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.128413. Available from: https://doi.org/ 10.1161 / circulationaha.112.128413.

32. Huang Y., Cai X., Mai W., Li M., Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ 355:i5953. 2016. PubMed PMID: 27881363. PMCID: PMC5121106. Available from: https://doi.org/10.1136/bmj.i5953. doi: 10.1136/bmj.i5953.

33. Бедельбаева Г.Г., Мухамбетьярова С.А., Нурмаханова Ж.М. Особенности течения инфаркта миокарда у больніх сахарнім диабетом 2 типа. Научно-практический медицинский журнал «Кардиология и кардиохирургия». 2013; 3(26): 16-20.

34. Bora S., Shankarrao P. Carbonyl stress in diabetics with acute coronary syndrome. Clin Chim Acta. 2021; 520: 78-86. PubMed PMID: 34090879. doi: 10.1016/j.cca.2021.06.002.

35. Корниенко Е.А., Ойноткинова О.Ш., Баранов А.П., Гончарова Е.И., Иванов Д.В. Современные взгляды на этиопатогенез инфаркта миокарда при сахарном диабете 2 типа и методы лечения. Вестник новых медицинских технологий. 2015; 2 (3-8). [Internet]. [цитовано 2015 червень 30] Available from: http/www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5198.pdf. doi: 10.12737/11912.

36. Milazzo V., Cosentino N., Genovese S. , Campodonico J., Mazza M., Monica De Metrio M., Marenzi G. Diabetes Mellitus and Acute Myocardial Infarction: Impact on Short and Long-Term Mortality. Adv Exp Med Biol. 2021. 1307:153-169. PubMed PMID: 32020518. doi: 10.1007/5584_2020_481.

37. Zhang H., Chen J., Chen C., Wan H., Chen Y., Wang Y., Zhang W., Chen B., Wang N., Lu Y. Exposure to phthalates and cardiovascular diseases in Chinese with type 2 diabetes. Environ Sci Pollut Res Int. 2021. Online ahead of print. PubMed PMID: 34109519. doi: 10.1007/s11356-021-14807-4.

38. Al-Saleh I., Coskun S., Al-Doush I., Al-Rajudi T., Abduljabbar M,. Al-Rouqi R., Palawan H., Al-Hassan S. The relationships between urinary phthalate metabolites, reproductive hormones and semen parameters in men attending in vitro fertilization clinic. 2019; 658:982-995. PubMed PMID: 30678022. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.12.261.

39. Dong R., Zhao S., Zhang H., Chen J., Zhang M., Wang M., Wu M., Li S., Chen B. Sex differences in the association of urinary concentrations of phthalates metabolites with self-reported diabetes and cardiovascular diseases in Shanghai adults. Int J Environ Res Public Health. 2017; 14(6):598. doi: 10.3390/ijerph14060598. PubMed PMID: 28587233 PMCID: PMC5486284.

40. Dong R., Chen J., Zheng J., Zhang M., Zhang H., Wu M., Li S., Chen B.The role of oxidative stress in cardiometabolic risk related to phthalate exposure

in elderly diabetic patients from Shanghai. Environ Int. 2018; 121:340–348. PubMed PMID: 30243182. doi: 10.1016/j.envint.2018.09.028.

41. American Diabetes Assosiasion. Approaches to Glycemic Treatment. Diabetes care. 2015; 38 (Supplement 1):41-48.

42. Rousan T.A., Pappy R.M., Chen A.Y., Roe M.T., Saucedo J.F. Impact of diabetes mellitus on clinical characteristics, management, and in-hospital outcomes in patients with acute myocardial infarction (from the NCDR). Am J Cardiol. 2014;114(8):1136-44. PubMed PMID: 25150136. doi: 10.1016/j.amjcard. 2014.07.031.

43. Klancik V., Pesl L., Neuberg M., Tousek P., Kocka V. Long-term follow-up in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention. Eur Heart J Suppl. 2022;24(Suppl B):B16-B22. PubMed PMID: 35370501 PMCID: PMC8971738. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suac003.

44. Волков В.И., Серик С.А. Ишемическая болезнь сердца при сахарном диабете 2-го типа: эпидемиология, патофизиология и профилактика. Международный медицинский журнал. 2006; 4: 41-47.

45. Shindler D. M., Palmeri S.T., Antonelli T.A., Sleeper L.A.et al. Diabetes mellitus in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK trial registry. Journal of the American college of cardiology. 2000; Vol. 36 № 3: 1097–1103.

46. Zeymer U. Diabetes as coronary artery disease equivalent revisited. Results of the prospective REACH-registry. European Heart Journal. 2011; 32:65.

47. Ryden L. Guideline on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases,executive summary. Europ Heart J.2007; Vol. 28: 88-136.

48. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром синдром у больных сахарным диабетом. Данные регистра РЕКОРД. Кардиология. 2011; 51 (11): 16-21.

49. Zhang L., Wan Y.N., Zhao J.H., Wang Y.J., Wang Y.X., Yan J.W., Huang X.L., Wang J. The association between systemic sclerosis, arginine and asymmetric dimethylarginine. Inflammation. 2015;38:218–223. PubMed PMID: 25252854.doi: 10.1007/s10753-014-0025-9.

50. Turiel M., Gianturco L., Ricci C., Sarzi-Puttini P., Tomasoni L., Colonna V.G., Ferrario P., Epis O., Atzeni F. Silent cardiovascular involvement in patients with diffuse systemic sclerosis: a controlled cross-sectional study.Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(2):274-80. PubMed PMID: 22899452. doi: 10.1002/acr.21819.

51. Hu F.B., Stampfer M.J. Is type 2 diabetes mellitus a vascular condition? Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.2003; 23(10): 1715-1716.

52. Cerrielo A., Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.2004; 24(5): 816-823.

53. Antonio R., Fernandes R., Soares A., Reduced levels of circulating endothelial progenitor cells in acute myocardial infarction patients with diabetes or pre-diabetes accompanying the glycemic continuum. Cardiovascular diabetology. 2014; 13:10.

54. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. Pharmacol Rev. 2021; 73(3):924-967. PubMed PMID: 34088867. doi: 10.1124/pharmrev.120.000096.

55. Sun H. , Hou B., Wang X., Zhu X., Li K., Qiu L. Endothelial dysfunction and cardiometabolic diseases: Role of long non-coding RNAs.Life Sci. 2016; 167:6-11.

56. Zhang H., Xu Q., Thakur A., Alfred M.O., Chakraborty M., Ghosh A., Yu X. Endothelial dysfunction in diabetes and hypertension: Role of microRNAs and long non-coding RNAs. Review Life Sci. 2018; 213:258-268. PubMed PMID: 30342074. doi: 10.1016/j.lfs.2018.10.028.

57. Matsuzawa Y., Guddeti R.R., Kwon T., Lerman L.O., Lerman A. Secondary prevention strategy of cardiovascular disease using endothelial function

testing. Circ J. 2015;79(4):685-94. PubMed PMID: 25740088.doi: 10.1253/circj.CJ-15-0068.

58. Zheng C, Azcutia V, Aikawa E, Figueiredo JL, Croce K, Sonoki H, et al. Statins suppress apolipoprotein CIII-induced vascular endothelial cell activation and monocyte adhesion. Eur Heart J. 2013;34(8):615–24. PubMed PMID: 22927557 PMCID: PMC3578265. doi: 10.1093/eurheartj/ehs271.

59. Sun H. , Hou B., Wang X., Zhu X., Li K., Qiu L. Endothelial dysfunction and cardiometabolic diseases: Role of long non-coding RNAs.Life Sci. 2016; 167:6-11.

60. Monteiro J.P., Bennett M., Rodor J., Caudrillier A., Ulitsky I., Baker A.H. Endothelial function and dysfunction in the cardiovascular system: the long non-coding road. Cardiovasc Res. 2019;115(12):1692-1704. PubMed PMID: 31214683 PMCID: PMC6755355. doi: 10.1093/cvr/cvz154.

61. Демидова Т.Ю. Атеросклероз и сахарный дивбет типа 2:механизмы и управление. Cardio Co-матика. 2011; 2: 22-30.

62. Стронгин Л.Г., Панова Е.И., Беляева Н.Г. Эффективность строгого гликемического контроля в первые 24 ч острого периода инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа. Кардиология. 2009; 49 (11): 17-21.

63. Goff D.C., Lioyd-Jones D.M., Bennett G., et al. 2013 ACCAHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25): 2935-2959. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.005.

64. Park KH, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. J Korean Med Sci. 2015; 30(9): 1213-25. doi: 10.3346/jkms.2015.30.9.1213.

65. Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. Coron Artery Dis. 2014; 25(8):713-24. PubMed PMID: 25365643; PubMed Central. PMCID: PMC4220301. doi: 10.1097/MCA.0000000000000178.

66. Могильницкая Л.А., Маньковский Б.Н. Содержание эндотелиального моноцитактивирующего пептида-II у больных сахарным диабетом 1 типа с микроангиопатиями и артериальной гипертензией. Международный журнал «Сахарный диабет».2016; 19 (4):309-314.

67. Mogylnytska L.A. Endothelial monocyte-activating polypeptide-II: properties, functions, and pathogenetic significance. Fiziol Zh. 2015;61(1):102-11. PubMed PMID: 26040042. doi: 10.15407/fz61.01.102.

68. Могильницкая Л.А., Маньковский Б.Н. Повышение уровня эндотелиального моноцитактивирующего пептида-II в сыворотке крови больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-ого типа и ожирением. Международный журнал «Ожирение и метаболизм».2016; 13 (3): 49-53.

69. Yuan C., Yan L., Solanki P., et al. Blockade of EMAP II protects cardiac function after chronic myocardial infarction by inducing angiogenesis. J Mol Cell Cardiol. 2015; 79: 224-231. doi: 10.1016/j.yjmcc201411021.

70. Mogylnytska L. A. Serum level of endothelial monocyte activating polypeptide-ii in childhood-onset type 1 diabetic patients and obese adolescents. Lik Sprava/ 2015;(5-6):51-7. PubMed PMID: 27089716.

71. Yuan C., Yan L., Solanki P., et al. Blockade of EMAP II protects cardiac function after chronic myocardial infarction by inducing angiogenesis. J Mol Cell Cardiol. 2015; 79: 224-231. doi: 10.1016/j.yjmcc201411021.

72. Dorofeyeva N.A., Kotsuruba A.V., Mogilnitskaya L.A., Malyna A.E., Kornelyuk A.I., Sagach V.F. Endothelial monocyteactivating factor II cancels oxidative stress, constitutive nos uncoupling and induced violations of cardiac hemodynamics in hypertension (part II). Fiziol Zh. 2015;61(3):8-11. PubMed PMID: 26495731. doi: 10.15407/fz61.03.011.

73. Mogylnytska L.A., Mogylnytska O.E. Serum levels of endothelial monocyte activating peptide II in type 1 diabetes. Fiziol Zh. 2016;62(1):102-6. PubMed PMID: 29537208. doi: 10.15407/fz62.01.102.

74. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. Lancet. 1992 Mar 7;339(8793):572-5. doi: 10.1016/0140-6736(92)90865-z. PubMed PMID: 1347093.

75. Winkler M., l Nierhaus A., Rösler G., Lezius S., Harlandt O., Schwedhelm E., Böger R., Kluge S. Symmetrical (SDMA) and asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in sepsis: high plasma levels as combined risk markers for sepsis survival. 2018; 22(1):216.PubMed PMID: 30231905. PMCID: PMC6145330. doi: 10.1186/s13054-018-2090-1.

76. Fleischmann C., Thomas-Rueddel D.O., Hartmann M., Hartog C.S., Welte T., Heublein S., Dennler U., Reinhart K. Hospital incidence and mortality rates of sepsis. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(10):159–166. PubMed PMID: 27010950 PMCID: PMC4814768. doi: 10.3238/arztebl.2016.0159.

77. Delano M.J., Ward P.A. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. Immunol Rev. 2016; 274(1): 330–353. PubMed PMID: 27782333 PMCID: PMC5111634. doi: 10.1111/imr.12499.

78. Hannemann J., Appel D., Seeberger-Steinmeister M., Brüning T., Zummack J., Böger R. Sequence Variation in the DDAH1 Gene Predisposes for Delayed Cerebral Ischemia in Subarachnoidal Hemorrhage. J Clin Med. 2020; 9(12):3900. PubMed PMID: 33271854 PMCID: PMC7761257.doi: 10.3390/jcm9123900.

79. Li Q., Chen Y., Li B., Luo C., Zuo S., Liu X., Zhang J.H., Ruan H., Feng H. Hemoglobin induced NO/cGMP suppression Deteriorate Microcirculation via Pericyte Phenotype Transformation after Subarachnoid Hemorrhage in Rats. Sci. Rep. 2016;6:22070. PubMed PMID: 26911739 PMCID: PMC4766506. doi: 10.1038/srep22070.

80. Kittel A., Maas R. Pharmacology and clinical pharmacology of methylarginines used as inhibitors of nitric oxide synthases. Curr Pharm Des.

2014;20(22):3530–3547. PubMed PMID: 24180385. doi: 10.2174/ 13816128113196660750.

81. Zheng D., Liang Q., Zeng F., Mai Z., Cai A., Qiu R., Xu R., Li D., Mai W. Atorvastatin protects endothelium by decreasing asymmetric dimethylarginine in dyslipidemia rats. Lipids Health Dis. 2015;14: 41. PubMed PMID: 25934565 PMCID: PMC4428246.doi: 10.1186/s12944-015-0041-2.

82. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Blaha M.J., et al. Heart disease and stroke statistics–2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2014; 129(3):e28–e292. PubMed PMID: 24352519 PMCID: PMC5408159. doi: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80.

83. Hewedy W.A., Mostafa D.K. Nebivolol suppresses asymmetric dimethylarginine and attenuates cyclosporine-induced nephrotoxicity and endothelial dysfunction in rats. Pharmacol. Rep. 2016;68:1319–1325. PubMed PMID: 27701056. doi: 10.1016/j.pharep.2016.08.009.

84. Appel D., Seeberger M., Schwedhelm E., Czorlich P., Goetz A. , Böger R., Hannemann J. Asymmetric and Symmetric Dimethylarginines are Markers of Delayed Cerebral Ischemia and Neurological Outcome in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. Neurocrit Care. 2018; 29(1):84-93. PubMed PMID: 29560598. doi: 10.1007/s12028-018-0520-1.

85. Fan Y., Gao Q., Guan J., Liu L., Hong M., Jun L., Wang L., Ding H., Jiang L., Hou B., Li M., Song Z., Sun D., Yan C., Ma L. DAH2 (-449 G/C) Gallele is positively associated with leukoaraiosis in northeastern China: a double-blind, intergroup comparison, case-control study. Free article.2021;16(8):1592-1597. doi: 10.4103/1673-5374.303037. PubMed PMID: 33433489.

86. Tsai C.M., Kuo H.C., Hsu C.N., Huang L.T., Tain Y.L. Metformin reduces asymmetric dimethylarginine and prevents hypertension in spontaneously hypertensive rats. Transl. Res. 2014;164:452–459. PubMed PMID: 25168015.doi: 10.1016/j.trsl.2014.07.005.

87. Abbasi F., Asagmi T., Cooke JP. et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2000; 88: 1201-120.

88. Boger RN., Sydow K., Borlak J., Thum T., Lenzen H., Schebert B., Tsikas D., Bode-Boger SM. LDL Cholesterol Upregulates Synthesis of Asymmetrical Dimethylarginine in Human Endothelial Cells: Involvement of S-Adenosylmethionine-Dependent Methyltransferases. Circ Res. 2000; 87:99-105.

89. Miyazaki H., Matsuoka H., Cooke JP, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. Circulation 1999; 99: 1141-1146.

90. Родионов Р.Н., Блохин И.О., Галагудза М.М. и соавт. Асимметричный диметиларгинин и его роль в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистіх заболеваний. Артиреальная гипертензия. 2008; Том 14 (4): 306-314.

91. Herrera MD, Mingorance C, Rodríguez-Rodríguez R, Alvarez de Sotomayor M. Endothelial dysfunction and aging: an update. Ageing Research Reviews. 2010; 9(2): 142-152. doi: 10.1016/j.arr.2009.07.002

92. Hirsch L, Shechter A, Feinberg MS, Koren-Morag N, Shechter M. The impact of early compared to late morning hours on brachial endothelial function and long-term cardiovascular events in healthy subjects with no apparent coronary heart disease. International journal of cardiology. 2011; 151: 342-347. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.08.069.

93. Lee R, Margaritis M, Channon KM, Antoniades C. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. Current medicinal chemistry. 2012; 19: 2504-2520. doi: 10.2174/ 092986712800493057.

94. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sumida H. Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients. Journal of the American Heart Association. 2013; 2: 1-21. doi: 10.1161/JAHA.113.000426.

95. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. International journal of cardiology. 2013; 168: 344-351. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.047.

96. Reriani M, Sara JD, Flammer A, Gulati R, Li J, Rihal C. Lerman Coronary endothelial function testing provides superior discrimination compared to standard clinical risk scoring in prediction of cardiovascular events. Coronary Artery Disease. 2016; 27(3): 213-220. doi: 10.1097/MCA.0000000000000347.

97. Shechter M, Shechter A, Koren-Morag N, Feinberg MS, Hiersch L. Usefulness of brachial artery flow-mediated dilation to predict long-term cardiovascular events in subjects without heart disease. The American journal of cardiology. 2014; 113: 162-167. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.051.

98.Xu Y, Arora RC, Hiebert BM. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. European heart journal cardiovascular Imaging. 2014; 15: 736-746. doi: 10.1093/ehjci/jet256.

99. Strobel J., Müller F., Zolk O., Endress B., König J., Fromm M.F., et al. Transport of asymmetric dimethylarginine (ADMA) by cationic amino acid transporter 2 (CAT2), organic cation transporter 2 (OCT2) and multidrug and toxin extrusion protein 1 (MATE1). Amino Acids. 2013;45(4):989–1002. PubMed PMID: 23864433. doi: 10.1007/s00726-013-1556-3.

100. Németh B., Kustán P., Németh A., Lenkey Z., Cziráki A., Kiss I., Sulyok E., Ajtay Z.Asymmetric dimethylarginine: predictor of cardiovascular diseases? Orv Hetil. Article in Hu. 2016;157(13):483-7. PubMed PMID: 26996894. doi: 10.1556/650.2016.30396.

101. Журавлёва Л.В., Лопина Н.А. Уровень асимметричного диметиларгинина и его значение в диагностике атеросклеротического поражения коронарных сосудов. Ліки України плюс. 2016; 3(28): 45-50.

102. Tain Y., Hsu C. Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA).Toxins

(Basel). 2017;9(3): 92. PubMed PMID: 28272322.PMCID: PMC5371847. doi: 10.3390/toxins9030092.

103. Senol S., Tekumit H., Akar I., Ince I. The role of asymmetric and symmetric dimethylarginine in acute deep vein thrombosis. Ann. Vasc. Surg. 2015;29:1003–1006. PubMed PMID: 25757987.doi: 10.1016/j.avsg.2015.01.011.

104. Schlesinger S., Sonntag S.R., Lieb W., Maas R. Asymmetric and symmetric dimethylarginine as risk markers for total mortality and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. PLoS ONE. 2016;;11(11). PubMed PMID: 27812151 PMCID: PMC5094762. doi: 10.1371/journal.pone.0165811.

105. Keller A., Becker C., Nienhaus K., Beck K., Vincent A., Sutter R., Tisljar K., Schuetz P., Bernasconi L., Neyer P., Pargger H., Marsch S., Hunziker S.Arginine and Arginine/ADMA Ratio Predict 90-Day Mortality in Patients with Out-of-Hospital Cardiac Arrest-Results from the Prospective, Observational COMMUNICATE Trial. J Clin Med. 2020; 9(12):3815. PubMed PMID: 33255752. PMCID: PMC7760544. doi: 10.3390/jcm9123815.

106. Csiszar B., Marton Z., Riba J., Csecsei P., Nagy L., Toth K., Halmosi R., Sandor B., Kenyeres P., Molnar T. L-arginine, asymmetric and symmetric dimethylarginine for early outcome prediction in unselected cardiac arrest victims: a prospective cohort study. Intern Emerg Med. 2022; 17(2):525-534. PubMed PMID: 34080121. doi: 10.1007/s11739-021-02767-z.

107. Oliva-Damaso E., Oliva-Damaso N., Rodriguez-Esparragon F., Payan J., Baamonde-Laborda E., Gonzalez-Cabrera F., Santana-Estupiñan R., Rodriguez-Perez J.C. Asymmetric (ADMA) and Symmetric (SDMA) Dimethylarginines in Chronic Kidney Disease: A Clinical Approach. Int J Mol Sci. 2019 Jul 26;20(15):3668. PubMed PMID: 31357472. doi: 10.3390/ijms20153668.

108. Vögeli A., Ottiger M., Meier M.A., Steuer C., Bernasconi L., Kulkarni P., Huber A., Christ-Crain M., Henzen C., Hoess C., Thomann R., Zimmerli W., Mueller B., Schuetz P. Admission levels of asymmetric and symmetric

dimethylarginine predict long-term outcome in patients with community-acquired pneumonia. Respir Res. 2017; 18(1):25PubMed PMID: 28114935. doi: 10.1186/s12931-017-0502-4.

109. Vögeli A., Ottiger M., Meier M.A., Steuer C., Bernasconi L., Huber A., Christ-Crain M., Henzen C., Hoess C., Thomann R., Zimmerli W., Mueller B., Schuetz P. Asymmetric Dimethylarginine Predicts Long-Term Outcome in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Lung. 2017;195(6):717-727. PubMed PMID: 28852826. doi: 10.1007/s00408-017-0047-9.

110. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., Cushman M., Das S.R., Deo R., de Ferranti S.D., Floyd J., Fornage M., Gillespie C., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2017;135:e146–e603. PubMed PMID: 28122885 PMCID: PMC5408160. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.

111. Kantae V., Krekels E.H.J., Van Esdonk M.J., Lindenburg P., Harms A.C., Knibbe C.A.J., van der Graaf P.H., Hankemeier T. Integration of pharmacometabolomics with pharmacokinetics and pharmacodynamics: Towards personalized drug therapy: An addition to the topical collection “Recent Advances in Pharmacometabolomics: Enabling Tools for Precision Medicine”. Metabolomics. 2017:13. PubMed PMID: 28058041 PMCID: PMC5165030. doi: 10.1007/s11306-017-1189-8.

112. Nickler M., Ottiger M., Steuer C., Huber A., Anderson J.B., Muller B., Schuetz P. Systematic review regarding metabolic profiling for improved pathophysiological understanding of disease and outcome prediction in respiratory infections. Respir. Res. 2015;16:125. PubMed PMID: 26471192 PMCID: PMC4608151. doi: 10.1186/s12931-015-0283-6.

113. Yan S., Gan Y., Jiang N. et al. The global survival rate among adult out-of-hospital cardiac arrest patients who received cardiopulmonary resuscitation:

a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2020; 24(1): 61. PubMed PMID: 32087741 PMCID: PMC7036236. doi: 10.1186/s13054-020-2773-2.

114. Schluep M, Gravesteijn BY, Stolker RJ, Endeman H, Hoeks SE (2018) One-year survival after in-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Resuscitation. 2018; 132:90–100. PubMed PMID: 30213495doi: 10.1016/j.resuscitation.2018.09.001.

115. Elmer J, Torres C, Aufderheide TP et al. Association of early withdrawal of life-sustaining therapy for perceived neurological prognosis with mortality after cardiac arrest. Resuscitation. 2016; 102:127–135. PubMed PMID: 26836944 PMCID: PMC4834233. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.01.016.

116. Panchal AR, Bartos JA, Cabañas JG et al. Part 3: adult basic and advanced life support: 2020 American heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation. 2020; 142(16_suppl_2):366-468. PubMed PMID:33081529. doi: 10.1161/ CIR.0000000000000916.

117. Sandroni C., Grippo A., Nolan J.P. ERC-ESICM guidelines for prognostication after cardiac arrest: time for an update. Intensive Care Med.2020; 46(10):1901–1903. PubMed PMID: 32886207. doi: 10.1007/s00134-020-06224-x.

118. Chalioti V., Giannakoulis V.G., Papoutsi T., Megalou A., Kritikos K., Konstantopoulos P., Roussou P., Toutouzas K., Perrea D.N. Dimethylarginines in acute myocardial infarction: Association with lifestyle, sociodemographic, and somatometric factors. J Family Med Prim Care. 2020; 9(12):6234-6239. PubMed PMID: 33681070 PMCID: PMC7928140. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1495_20.

119. Anderson J.L., Morrow D.A. Acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2017; 376:2053–64. PubMed PMID: 28538121. doi: 10.1056/NEJMra1606915.

120. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) Circulation. 2018; 138:e618–51. Circulation. 2018;138(20):e618-e651. PubMed PMID: 30571511. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.

121. Aydin S., Ugur K., Aydin S., Sahin İ., Yardim M.. Biomarkers in acute myocardial infarction: Current perspectives.Vasc. Health Risk Manag. 2019; 15:1–10. PubMed PMID: 30697054 PMCID: PMC6340361. doi: 10.2147/VHRM.S166157.

122. Calabro P., Golia E.T. Role of C-reactive protein in acute myocardial infarction and stroke: Possible therapeutic approaches. Curr Pharm Biotechnol. 2011; 13:4–16. PubMed PMID: 21470166. doi: 10.2174/138920112798868764.

123. Reindl M., Reinstadler S.J., Feistritzer H.J., et al. Acute myocardial infarction as a manifestation of systemic vasculitis. Wien Klin Wochenschr. 2016;128(21-22):841–843. PubMed PMID: 27624326. doi: 10.1007/s00508-016-1051-4.

124. Liakos M., Parikh P.B. Gender disparities in presentation, management, and outcomes of acute myocardial infarction. Curr Cardiol Rep. 2018; 20(8):64. PubMed PMID: 29909444. doi: 10.1007/s11886-018-1006-7.

125. Aydin S., Aydin S.. Irisin concentrations as a myocardial biomarker. In: Patel VB, Preedy VR, editors. Biomarkers in Cardiovascular Disease. Dordrecht: Springer; 2016:489–504.

126. Aydin S., Aydin S., Nesimi E. M., et al. The cardiovascular system and the biochemistry of grafts used in heart surgery. Springerplus. 2013;2(1):612. PubMed PMID: 24324924 PMCID: PMC3855918. doi: 10.1186/2193-1801-2-612.

127. Chung D.C., Choi J.E., Song Y.K., Lim A.L., Park K., Choi Y. Polyarteritis nodosa complicated by chronic total occlusion accompanying aneurysms on all coronary arteries. Korean Circ J. 2012; 42(8):568-70. PubMed PMID: 22977455 PMCID: PMC3438269. doi: 10.4070/kcj.2012.42.8.568.

128. Howard T., Ahmad K., Swanson J.A., Misra S. Polyarteritis nodosa. Tech Vasc Interv Radiol. 2014;17(4):247-51. PubMed PMID: 25770638 PMCID: PMC4363102. doi: 10.1053/j.tvir.2014.11.005.

129. Aydin S., Eren M.N., Aydin S., Ozercan I.H., Dagli A.F. The bioactive peptides salusins and apelin-36 are produced in human arterial and venous tissues

and the changes of their levels during cardiopulmonary bypass. Peptides. 2012;37(2):233–239. PubMed PMID: 22884920. doi: 10.1016/j.peptides. 2012.07.027.

130. Kobayashi H., Yokoe I., Hattan N., Ohta H., Nakajima Y., Kobayashi Y. Cardiac magnetic resonance imaging in polyarteritis nodosa. J Rheumatol. 2010;37:2427–2429. PubMed PMID: 21041263. doi: 10.3899/jrheum.100450.

131. He H., Li X., Wang H., Zhang W., Jiang H., Wang S., Yuan L., Liu Y., Liu X. Effects of salvianolic acid A on plasma and tissue dimethylarginine levels in a rat model of myocardial infarction. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2013;61:482–488. PubMed PMID: 23429591.doi: 10.1097/FJC.0b013e3182893fd5.

132. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Гострий коронарний синдром без елевації ST»: Наказ № 1957. Київ: МОЗ України; 2021 Вересень 15. 62 с.

133. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST»: Наказ № 455. Київ: МОЗ України; 2014 Липень 2. 92 с.

134. Савченко І.П.Оптимізація діагностики і лікування хворих на ускладнений інфаркт міокарда із цукровим діабетом 2-го типу. Эндокринологу от других специалистов/To endocrinologist from Other Experts/. International journal of endocrinology. 2015; 3(67):161-165.

135. Wang S., Wu T., Zuo Z., Jin P., Luo X., Deng M. Comparison of cardiovascular outcomes and cardiometabolic risk factors between patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis.Eur J Prev Cardiol. 2021; 17: zwab099. PubMed PMID: 34136913. doi: 10.1093/eurjpc/zwab099.

136. Hu J., Chen L. Comparison of glucagons like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptide-4 inhibitors regarding cardiovascular safety and mortality in type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. Prim Care Diabetes. 2021 Apr;15(2):227-233. PubMed PMID: 32888896. doi: 10.1016/j.pcd.2020.08.012.

137. Kohsaka S., Takeda M., Kidani Y., Yajima T. Healthcare resource utilization after initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors or other glucose-lowering drugs in Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2021 Apr;23 Suppl 2:28-39. PubMed PMID: 33835640. doi: 10.1111/dom.14289.

138. Yamada T., Iwasaki K., Maedera S., Ito K., Takeshima T., Noma H., Shojima N. Myocardial infarction in type 2 diabetes using sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors or glucagon-like peptide-1 receptor agonists: proportional hazards analysis by deep neural network based machine learning. Curr Med Res Opin. 2020;36(3):403-409.doi: 10.1080/03007995.2019.1706043. PubMed PMID: 31855074.

139. Kolesnik E, Scherr D, Rohrer U, Benedikt M, Manninger M, Sourij H, von Lewinski D. SGLT2 Inhibitors and Their Antiarrhythmic Properties. Int J Mol Sci. 2022 Jan 31;23(3):1678. PubMed PMID: 35163599. doi: 10.3390/ijms23031678.

140. Salvatore T., Caturano A., Galiero R., Di Martino A., Albanese G., Vetrano E., Sardu C., Marfella R., Rinaldi L., Sasso F.C. Cardiovascular Benefits from Gliflozins: Effects on Endothelial Function. Biomedicines. 2021;9(10):1356. PubMed PMID: 34680473 Free PMC article. doi: 10.3390/biomedicines9101356.

141. American Diabetes Asosiation. Approaches to Glycemic Treatment. Diabetes care. 2015; 38(Supplement 1): 41-48.

142. Ramphul K, Lohana P, Verma R, Kumar N, Ramphul Y, Lohana A, Sombans S, Mejias SG, Kumari K. Cardiac arrhythmias and mortality risk among patients with obstructive sleep apnea following admission for acute myocardial

infarction or acute ischemic stroke. Arch Med Sci Atheroscler Dis. 2022;7: e109-e115. PubMed PMID: 36158070. doi: 10.5114/amsad/150717.

143. Kim Y.H., Her A.Y., Rha S.W., Choi C.U., Choi B.G., Kim J.B., Park S., Kang D.O., Park J.Y., Park S.H., Jeong M.H. Comparison of Clinical Outcomes after Non-ST-Segment and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Diabetic and Nondiabetic Populations. J Clin Med. 2022;11(17):5079. PubMed PMID: 36079008. doi: 10.3390/jcm11175079.

144. Kötter S, Krüger M. Protein Quality Control at the Sarcomere: Titin Protection and Turnover and Implications for Disease Development. Front Physiol. 2022; 13:914296. PubMed PMID: 35846001. doi: 10.3389/fphys.2022.914296.

145. Tang X., Gong J. Assessment of Trimetazidine Treatment in Acute Myocardial Infarction Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Cardiol Res Pract. 2022 Jul 2;2022:7674366. eCollection 2022. PubMed PMID: 35818572. doi: 10.1155/2022/7674366.

146. Soltani S, Mansouri K, Parvaneh S, Thakor AS, Pociot F, Yarani R. Diabetes complications and extracellular vesicle therapy. Rev Endocr Metab Disord. 2022; 23(3):357-385. PubMed PMID: 34647239. doi: 10.1007/s11154-021- 09680-y.

147. Валуєва С.В. Український реєстр STIMUL: ефективність різних методів лікування гострих коронарних синдромів з елевацією ST та прихильність хворих до лікування у післяінфарктний період (результати дворічного спостереження). Український кардіологічний журнал. 2013; 2:40-45.

148. Янкевич О.О. Осложнения коронарографии и перкутанного коронарного вмешательства. Серце і судини. 2016; 4: 125-136.

149. Bavishi C., AbbottJ. Anticoagulation in ST-Elevation Myocardial Infarction. Interv Cardiol Clin. 2021;10(3):307-316. PubMed PMID: 34053617. doi: 10.1016/j.iccl.2021.03.003.

150. Yan Y, Wang X, Guo J, Li Y, Ai H, Gong W, Que B, Zhen L, Lu J, Ma C, Montalescot G, Nie S. Rationale and design of the RIGHT trial: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anticoagulation prolongation versus no anticoagulation after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. Am Heart J. 2020 Sep;227:19-30. PubMed PMID: 32663660. doi: 10.1016/j.ahj.2020.06.005.

151. Thiele H., Desch S., Waha S. Acute myocardial infarction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction : ESC guidelines 2017. Herz. 2017;42(8):728-738. PubMed PMID: 29119223. doi: 10.1007/s00059-017-4641-7.

152. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., Steg P.G., Storey R.F., Jensen E.C., Magnani G., Bansilal S., Fish M.P., Im K., Bengtsson O., Ophuis T.O., Budaj A., Theroux P., Ruda M., Hamm C., Goto S., Spinar J., Nicolau J.C., Kiss R.G., Murphy S.A., Wiviott S.D., Held P., Braunwald E., Sabatine M.S. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. Randomized Controlled Trial. N Engl J Med. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators.. 2015; 372(19):1791-800. PubMed PMID: 25773268. doi: 10.1056/NEJMoa1500857.

153. Bønaa K.H., Mannsverk J., Wiseth R., Aaberge L., Myreng Y., Nygård O., Nilsen D.W., Kløw N. Uchto M., Trovik T., Bendz B., Stavnes S., Bjørnerheim R., Larsen A., Slette M., Steigen T., Jakobsen O.J., Bleie Ø., Fossum E., Hanssen T.A., Dahl-Eriksen Ø., Njølstad I., Rasmussen K., Wilsgaard T., Nordrehaug J.E. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. Randomized Controlled Trial. N Engl J Med. NORSTENT Investigators 2016; 375(13):1242-52. PubMed PMID: 27572953. doi: 10.1056/NEJMoa1607991.

154. Sabaté M., Brugaletta S., Cequier A., Iñiguez A., Serra A., Jiménez-Quevedo P., Mainar V., Campo G., Tespili M., Heijer P., Bethencourt A., Vazquez N., Es G.A., Backx B., Valgimigli M., Serruys P.W. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised

trial. Randomized Controlled Trial Lancet. 2016; 387(10016):357-366. PubMed PMID: 26520230. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00548-6.

155. Sarafoff N., Martischnig A., Wealer J., Mayer K., Mehilli J., Sibbing D., Kastrati A. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. J Am Coll Cardiol. 2013;61(20):2060-6. PubMed PMID: 23524219. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.036.

156. Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Intervention (EAPCI). European journal of cardio-thoracic surgery. 2014; 46 (4): 517-592.

157. Kolh P., Windecker S., Alfonso F. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revasculation: the Task Forse on Myocardial of the European Society of Zhao C.T., Wang M., Siu C.W., et al. Myocardial dysfunction in patient with type 2 diabertes mellitus: role of endothelial progenitor cells and oxidative stress. Cardiovascular diabetology. 2012; 11:147.

158. Беленькова Ю.А., Каретникова В.Н., Дяченко А.О., Благовещенская О.П., Молодцова Т.С., Барбараш О.Л. Эффективность чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на фоне нарушенной толерантности к глюкозе и сахарного диабета. Кардиология. 2014;11:4-10.

159. Ложкина НГ, Максимов ВН, Рагино ЮИ, Куимов АД, Воевода МИ. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2015;9:25-31.

160. Barbukhati K., Belash S., Boldyrev S. Coronary artery bypass graft surgery in patient with acute coronary syndrome: 5 years experience. Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery. 2009; 8 (suppl.): 33.

161. Mozaffarian D., Benjamin E. J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2016; 133 (4): 380360.

162. Соколов М.Ю. та ін. Реєстр перкутанних втручань: розширений порівняльний аналіз, реперфузійна терапія в Україні. Сервей ПКВ - 2015. Серце і судини. 2015; 3: 7-29.

163. Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Intervention (EAPCI). European journal of cardio-thoracic surgery. 2014; 46 (4): 517-592.

164. Vicente-Ibarra N., Feliu E., Bertomeu-Martínez V., Cano-Vivar P., Carrillo-Sáez P., Morillas P., Ruiz-Nodar J.M. Role of cardiovascular magnetic resonance in the prognosis of patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries.J Cardiovasc Magn Reson. 2021;23(1):83. PubMed PMID: 34193204. doi: 10.1186/s12968-021-00773-w.

165. Johnston N., Jönelid B., Christersson C., Kero T., Renlund H., Schenck-Gustafsson K., et al. Effect of gender on patients with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. Am J Cardiol. 2015;115:1661–6.PubMed PMID: 25900352. doi: 10.1016/j.amjcard. 2015.03.006.

166. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39:119–77. PubMed PMID: 28886621. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.

167. Josiassen J., Møller J., Holmvang L., Hassager C. Interventional treatment of acute myocardial infarction-related cardiogenic shock. Curr Opin Crit

Care. 2021;27(4):433-439. PubMed PMID: 33929343 doi: 10.1097/MCC.0000000000000835.

168. El Nasasra A., Zeymer U. Current clinical management of acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2021;19(1):41-46. PubMed PMID: 33289436. doi: 10.1080/14779072.2021.1854733.

169. Partridge L., Deelen J., Slagboom P.E. Facing up to the global challenges of ageing. Nature. 2018; 561:45–56.

170. De la Paz A., Orgel R., Hartsell S.E., et al. Getting cardiogenic shock patients to the right place - how initial intensive care unit triage decisions impact processes of care and outcomes. Am Heart J. 2020; 230:66–70.

171. Kragholm K., Wissenberg M., Mortensen R.N., et al. Bystander efforts and 1-year outcomes in out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med. 2017; 376:1737–1747.

172. Helgestad O.K.L., Josiassen J., Hassager C., et al. Temporal trends in incidence and patient characteristics in cardiogenic shock following acute myocardial infarction from 2010 to 2017: a Danish cohort study. Eur J Heart Fail. 2019; 21:1370–1378.

173. История развития эндоваскулярной диагностики и хирургии коронарных артерий [Internet]. [цитовано 2021 серпень 3] Available from: https://www.bel-cardio.by/treatment/stentirovanie/istoriya-stentirovaniya/.

174. Кравченко Н.В. Стентування коронарних артерій - показання та протипоказання. 2021 [Internet]. [цитовано 2021 серпень 3]. Available from: https://momandkids.net.ua/likyvana-xvorobs/5290-stenyvana-koronarnyx-arteriy.html.

175. Swier V.J., Tang L., Krueger K.D., Radwan M.M., Del Core M.G., Agrawal D.K. Coronary Injury Score Correlates with Proliferating Cells and Alpha-Smooth Muscle Actin Expression in Stented Porcine Coronary Arteries. PLoS One.

2015 Sep 18; 10(9):e0138539. PubMed PMID: 26382957 PMCID: PMC4575201. doi: 10.1371/journal.pone.0138539.

176. Rai V., Agrawal D.K. Immunomodulation of IL-33 and IL-37 with Vitamin D in the Neointima of Coronary Artery: A Comparative Study between Balloon Angioplasty and Stent in Hyperlipidemic Microswine. Int J Mol Sci. 2021 Aug 17;22(16):8824. PubMed PMID: 34445530. doi: 10.3390/ijms22168824.

177. Tahir H., Niculescu I., Bona-Casas C., Merks R.M., Hoekstra A.G. An in silico study on the role of smooth muscle cell migration in neointimal formation after coronary stenting. J R Soc Interface. 2015;12(108):20150358. PubMed PMID: 26063828. PMCID: PMC4528603. doi: 10.1098/rsif.2015.0358.

178. Mauri L., Hsieb W., Massaro J. M., Ho K.K., D'Agostino R., Cutlip D.E. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. N Engl J Med. 2007; 356(10):1020-9. PubMed PMID: 17296821. doi: 10.1056/NEJMoa067731.

179. Pu J., Ding S., Ge H., Han Y., Guo J., Lin R., Su X., Zhang H., Chen L., He B. Efficacy and Safety of a Pharmaco-Invasive Strategy With Half-Dose Alteplase Versus Primary Angioplasty in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: EARLY-MYO Trial (Early Routine Catheterization After Alteplase Fibrinolysis Versus Primary PCI in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction). Circulation. 2017; 136(16):1462-1473. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030582. PubMed PMID: 28844990.

180. Siddiqi T.J., Usman M.S., Khan M.S., Sreenivasan J.K., Kassas I., Riaz H., Raza S. Deo S., Sharif H., Kalra A., Yadav N. Meta-Analysis Comparing Primary Percutaneous Coronary Intervention Versus Pharmacoinvasive Therapy in Transfer Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. Review Am J Cardiol.2018;122(4):542-547. PubMed PMID: 30205885. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.04.057.

181. Амосова К.М,, Синченко Ю.О., Руденко Ю.В. та ін. Ефективність методів реперфузійної терапії у різних категорій хворих із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. Серце і судини. 2012; 2:8-23.

182. Sabatine M., Braunwald E. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group: JACC Focus Seminar 2/8. J Am Coll Cardiol. 2021;77(22):2822-2845. PubMed PMID: 34082913. doi: 10.1016/ j.jacc.2021.01.060.

183. Saiyitijiang A., Aizezi M., Zhao Y., Gao Y. Efficacy and safety of new oral anticoagulants combined with antiplatelet drugs in the treatment of coronary heart disease: Systematic evaluation and meta-analysis. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2022 Sep;27(5):e12977. PubMed PMID: 35715952. doi: 10.1111/anec.12977.

184. Zhang Q., Wang L., Wang S., Cheng H., Xu L., Pei G., Wang Y., Fu C., Jiang Y., He C., Wei Q. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):78. PubMed PMID: 35273164. doi: 10.1038/s41392-022-00925-z.

185. Braunwald E., Sabatine M. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;144(4):762-70. PubMed PMID: 22901500. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.07.001.

186. Krittanawong C., Hahn J., Kayani W. Fibrinolytic Therapy in Patients with Acute ST-elevation Myocardial Infarction. Interv Cardiol Clin. 2021;10(3):381-390.

187. Chacón-Diaz M, Custodio-Sánchez P, Rojas De la Cuba P, Yábar-Galindo G, Rodríguez-Olivares R, Miranda-Noé D, López-Rojas LM, Hernández-Vásquez A. Outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention or pharmacoinvasive strategy in a Latin American country. BMC Cardiovasc Disord. 2022;22(1):296. PubMed PMID: 35768779. doi: 10.1186/s12872-022-02730-6.

188. Zuo M., Xiang S., Bhattacharyya S., Chen Q., Zeng J., Li C., Deng Y., Siu C, Yin L. Management strategies and outcomes of acute coronary syndrome (ACS) during Covid-19 pandemic. BMC Cardiovasc Disord. 2022 May 25;22(1):242. PubMed PMID: 35614403. doi: 10.1186/s12872-022-02680-z.

189. Li K, Zhang B, Zheng B, Zhang Y, Huo Y. Reperfusion Strategy of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Primary Percutaneous Coronary Intervention and Pharmaco-Invasive Therapy. Front Cardiovasc Med. 2022 Mar 17;9:813325. PubMed PMID: 35369319. doi: 10.3389/fcvm.2022.813325.

190. Валуєва С.В. Український реєстр STIMUL: результати дворічного спостереження за хворими, які перенесли Q-інфаркт міокарда. Український кардіологічний журнал. 2012; 6: 76-80.

191. Валуєва С.В,, Денисюк В.І. Пілотний реєстр гострих коронарних синдромів з елевацією сегмента ST STIMUL: характеристика хворих, організація медичної допомоги на госпітальному етапі лікування. Український кардіологічний журнал. 2012; 3: 72-78.

192. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.G., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. PubMed PMID: 28886621. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.

193. Міністерство охорони здоров’я України. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Цукровий діабет 2 типу". Наказ №1118. Київ: МОЗ України, 2012 грудень 21. 115 с.

194. М’якінькова Л.О.,Тесленко Ю.В., Баклицький Д.Д. Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST на тлі оклюзії огинаючої гілки

лівої коронарної артерії (клінічний випадок). ПЛ. 2018; том 7; 4: 5-11. Available from: www.plr.com.ua.

195. Долженко М.М., Несурай В.А., Бондарчук С.А., Шершньова О.В.. Комбінована антигіпертензивна терапія за рекомендаціями Європейського товариства з гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC 2018). Ліки України. 2018; 8(224): 4-10. ISNN 1997-9894.

196. Меркушева М. Инсулинорезистентность и индекс HOMA-IR.2018 [Internet]. [цитовано 2021 серпень 6] Available from: https://yandex.by/turbo?text=https%3A%2F%2Fhealth.yandex.ru%2Fprocedures%2Fanalysis%2Finsulinoresist.

197. Кобзарь АИ. Прикладная математическая статистика. 2012 [Internet]. [цитовано 2019 вер. 22] Available from: http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785922113755.html.

198. Vallance P. Importance of asymmetrical dimethylarginine in cardiovascular risk. Lancet. 2001 Dec 22-29;358(9299):2096-7. PubMed PMID: 11784617. doi: 10.1016/S0140-6736(01)07229-4.

199. Krempl T.K., Maas R, Sydow K, Meinertz T., Böger R.H., Kähler J. Elevation of asymmetric dimethylarginine in patients with unstable angina and recurrent cardiovascular events. Eur Heart J. 2005;26(18):1846-51. PubMed PMID: 15860520 doi: 10.1093/eurheartj/ehi287.

200. Ye J, Dai Y, Mao H, Zheng W, Zhang J. Prognostic value of asymmetric dimethylarginine in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. Nitric Oxide. 2021;109-110:50-56. PubMed PMID: 33684543. doi: 10.1016/j.niox.2021.03.002.

201. Wang G., Wanga Q., Xu W. Elevated asymmetric dimethylarginine level as biomarkers of adverse outcomes in individuals undergoing coronary angiography/percutaneous coronary interventions: a systematic review and meta-analysis.Coron Artery Dis. 2022 Jan 1;31(1):e80-e86. PubMed PMID: 34010194. doi: 10.1097/MCA.0000000000001069.

202. Maas R., Böger R., Lüneburg N. ADMA and the role of the genes: lessons from genetically modified animals and human gene polymorphisms. Pharmacol Res. 2009 Dec; 60(6):475-80. PubMed PMID: 19666122 doi: 10.1016/j.phrs.2009.07.012.

203. Вахитова З.Р. Комплексная оценка сердечно-сосудистого риска и роли асимметричного диметиларгинина при коморбидной патологии в практике врача-терапевта [Internet]. [цитовано 2021 серпень 16.] Available from: http://www.dslib.net/vnutrennie-bolezni/kompleksnaja-ocenka-serdechno-sosudistogo-riska-i-roli-asimmetrichnogo.html.

204. Yuan C., Yan L., Solanki P., Vatner S.F., Vatner D.E. and Schwarz M.A. Blockade of EMAP II Protects Cardiac Function after Chronic Myocardial Infarction by Inducing Angiogenesis. J Mol Cell Cardiol. 2015 Feb; 79: 224–231. PubMed PMID: 25456857 doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.11.021.

205. Ghosh S., Gupta M., Xu W., Mavrakis D.A., Janocha A.J., Comhair S.A., et al. Phosphorylation inactivation of endothelial nitric oxide synthesis in pulmonary arterial hypertension. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2016; 310(11): L1199-205.

206. De Gennaro Colonna V., Bianchi M., Pascale V., Ferrario P., Morelli F., Pascale W., Tomasoni L., Turiel M. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase and a novel cardiovascular risk molecule.Med Sci Monit. 2009 Apr;15(4):RA91-101.

207. Ferreira J.A., Baptista R.M., Monteiro S.R., Gonçalves F.M., Monteiro P. F., Gonçalves L.M. Admission hyperglycemia and all-cause mortality in diabetic and non-diabetic patients with acute myocardial infarction: a tertiary center analysis. Intern Emerg Med. 2021;16(8):2109-2119. PubMed PMID: 33713285. doi: 10.1007/s11739-021-02693-0.

208. Upur H., Li J.L., Zou X.G., Hu Y.Y., Yang H.Y., Abudoureyimu A., Abliz A., Abdukerim M., Huang M. Short and long-term prognosis of admission hyperglycemia in patients with and without diabetes after acute myocardial

infarction: a retrospective cohort study. Cardiovasc Diabetol. 2022 Jun 23;21(1):114. PubMed PMID: 35739511. doi: 10.1186/s12933-022-01550-4.

209. Qi L.Y., Liu H.X., Cheng L.C., Luo Y., Yang S.Q., Chen X., Cai L. Prognostic Value of the Leuko-Glycemic Index in Acute Myocardial Infarction Patients with or without Diabetes. Diabetes Metab Syndr Obes. 2022 Jun 9;15:1725-1736. PubMed PMID: 35706475. doi: 10.2147/DMSO.S356461.

210. Marfella R., Federici M., Paolisso G. Editorial: Hyperglycemia and Coronary Artery Diseases: Physio-Pathological Findings and Therapeutic Implications. Front Pharmacol. 2022;13:901815. PubMed PMID: 35662710. doi: 10.3389/fphar.2022.901815.

211. Akbar M.R., Pranata R., Wibowo A., Irvan, Sihite T. A., Martha J.W. The association between triglyceride-glucose index and major adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome - dose-response meta-analysis. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021;31(11):3024-3030. PubMed PMID: 34625361. doi: 10.1016/j.numecd.2021.08.026.

212. Abdissa D., Hirpa D. Poor glycemic control and its associated factors among diabetes patients attending public hospitals in West Shewa Zone, Oromia, Ethiopia: An Institutional based cross-sectional study. Metabol Open. 2021;13:100154.PubMed PMID: 34977524 PMCID: PMC8683587. doi: 10.1016/j.metop.2021.100154.

213. Abdissa D., Hirpa D. Dyslipidemia and its associated factors among adult diabetes outpatients in West Shewa zone public hospitals, Ethiopia. BMC Cardiovasc Disord. 2022 Feb 11;22(1):39. PubMed PMID: 35148683 Free PMC article. doi: 10.1186/s12872-022-02489-w.

214. Abera R.G., Demesse E.S., Boko W.D. Evaluation of glycemic control and related factors among outpatients with type 2 diabetes at Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia: a cross-sectional study. BMC Endocr Disord. 2022 Mar 7;22(1):54. PubMed PMID: 35249547. doi: 10.1186/s12902-022-00974-z.

215. Elbadawi A., Elgendy I. Y., Omer M., Abdelazeem M., Nambi V., Krittanawong C., Hira R.S., Tamis-Holland J., Ballantyne C., Jneid H. Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Patients with Familial Hypercholesteremia. Am J Med.2021;134(8):992-1001.e4. PubMed PMID: 33872584. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.03.013.

216. Nazir S., Minhas A.M.K., Kamat I.S., Ariss R.W., Moukarbel G.V., Gomez J.C.P., Fedson S., Nair A., Bozkurt B., Jneid H. Patient Characteristics and Outcomes of Type 2 Myocardial Infarction During Heart Failure Hospitalizations in the United States. Am J Med. 2021 Nov;134(11):1371-1379.e2. PubMed PMID: 34214459. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.05.022.

217. Chen Y., Chang Z., Liu Y., Zhao Y., Fu J., Zhang Y., Liu Y., Fan Z. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and cardiovascular events in the general population: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2022;32(2):318-329. PubMed PMID: 34953633. doi: 10.1016/j.numecd.2021.11.005.

218. Tsutomu Hirano. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. J Atheroscler Thromb. 2018 Sep 1; 25(9): 771–782. doi: 10.5551/jat.RV17023.

219. Clerico A., Zaninotto M., Aimo A., Dittadi R., Cosseddu D., Perrone M., Padoan A., Masotti S., Belloni L., Migliardi M., Fortunato A., Trenti T., Malloggi L., Cappelletti P., Galli G.A., Bernardini S., Sciacovelli L., Plebani M. Use of high-sensitivity cardiac troponins in the emergency department for the early rule-in and rule-out of acute myocardial infarction without persistent ST-segment elevation (NSTEMI) in Italy. Clin Chem Lab Med. 2021;60(2):169-182. PubMed PMID: 34927403.doi: 10.1515/cclm-2021-1085.

220. Buse G. L., Matot I. Pro-Con Debate: Cardiac Troponin Measurement as Part of Routine Follow-up of Myocardial Damage Following Noncardiac Surgery. Anesth Analg. 2022;134(2):257-265. PubMed PMID: 35030121. doi: 10.1213/ANE.0000000000005714.

221. Foëx P., Chew M.S., De Hert S. Cardiac Biomarkers to Assess Perioperative Myocardial Injury in Noncardiac Surgery Patients: Tools or Toys? Anesth Analg. 2022 Feb 1;134(2):253-256. PubMed PMID: 35030120. doi: 10.1213/ANE.0000000000005788.

222. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A.Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. World J Diabetes. 2018 Jan 15; 9(1): 1–24. Published online 2018 Jan 15. doi: 10.4239/wjd.v9.i1.1

223. Wilton S. B., Bennett M.T., Parkash R., Kavanagh K., Jolicoeur E.M., Halperin F., Jolly U., Leong-Sit P., Sas R., Chew D.S., Singh S., Frisbee S., MacLachlan R., Manlucu J. Variability in Reassessment of Left Ventricular Ejection Fraction After Myocardial Infarction in the Acute Myocardial Infarction Quality Assurance Canada Study. JAMA Netw Open. 2021;4(12):e2136830. PubMed PMID: 34854904 PMCID: PMC8640891 doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021. 36830.

224. Yoshioka G., Tanaka A., Watanabe N., Nishihira K., Natsuaki M., Kawaguchi A., Shibata Y., Node K. Prognostic impact of incident left ventricular systolic dysfunction after myocardial infarction. Front Cardiovasc Med. 2022; 9:1009691. PubMed PMID: 36247437. doi: 10.3389/fcvm.2022.1009691.

225. Lundorff I., Modin D., Mogelvang R., Jørgensen P. G., Schnohr P., Gislason G., Biering-Sørensen T. Echocardiographic predictors of cardiovascular morbidity and mortality in women from the general population. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2021;22(9):1026-1034. PubMed PMID: 32864697. doi: 10.1093/ehjci/jeaa167.

226. Tadic M., Gherbesi E., Sala C., Carugo S., Cuspidi C. Is Thoracic Aortic Diameter an Independent Predictor of Cardiovascular Disease and Mortality? A Narrative Review. Front Cardiovasc Med. 2022;9:867026. PubMed PMID: 35571154. doi: 10.3389/fcvm.2022.867026.

227. McMurray J.J.V., Solomon S.D. Echocardiographic Features of Patients With Shah A.M., Cikes M., Prasad N., Li G., Getchevski S., Claggett B., Rizkala A.,

Lukashevich I., O'Meara E., Ryan J.J., Shah S.J., Mullens W., Zile M. R., Lam C.S. P., Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. 2019;74(23):2858-2873.PubMed PMID: 31806129. doi: 10.1016/j.jacc.2019. 09.063.

228. Bouthoorn S., Valstar G. B., Gohar A., Ruijter H.M., Reitsma H.B., Hoes A.W., Rutten F. H. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diab Vasc Dis Res. 2018; 15(6):477-493. PubMed PMID: 30037278 PMCID: PMC6236645 doi: 10.1177/ 1479164118787415.

229. Bouthoorn S., Gohar A., Valstar G., Ruijter H.M., Reitsma J.B., Hoes A.W., Rutten F.H. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction and heart failure with reduced ejection fraction in men and women with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):58. PubMed PMID: 29669564 PMCID: PMC5907399. doi: 10.1186/s12933-018-0690-3.

230. Vandercappellen E.J., Koster A., Savelberg H.H.C.M., Eussen S.J.P.M., Dagnelie P.C., Schaper N.C., Schram M.T., Kallen C.J.H., Greevenbroek M.M.J., Wesselius A., Schalkwijk C.G., Kroon A.A., Henry R.M.A., Stehouwer C.D.A. Sedentary behaviour and physical activity are associated with biomarkers of endothelial dysfunction and low-grade inflammation-relevance for (pre)diabetes: The Maastricht Study. Diabetologia. 2022;65(5):777-789. PubMed PMID: 35119485 PMCID: PMC8960649. doi: 10.1007/s00125-022-05651-3.

231. Cavallo F.R., Golden C., Pearson-Stuttard J., Falconer C., Toumazou C.The association between sedentary behaviour, physical activity and type 2 diabetes markers: A systematic review of mixed analytic approaches. PLoS One. 2022;17(5):e0268289. PubMed PMID: 35544519. doi: 10.1371/journal.pone.0268289. eCollection 2022.

232. Feldman D.A., Ryndina N.G., Kravchun P.G., Dobrovolska I. M. Prognostication of complicated course of acute myocardial infarction with concomitant type 2 diabetes mellitus based on use of endothelial monocyte activating polypeptide-II. Wiad Lek. 2022;75(1):65-69. PubMed PMID: 35092249.

233. Барбараш О.Л., Груздева О.В., Акбашева О.Е., Белик Е.В., Учасова Е.Г., Каретникова В.Н., и др. Биохимические показатели, ассоциированные с развитием сахарного диабета через год после перенесенного инфаркта миокарда. Клиническая медицина. 2014;92(11):52-9.

234. Шульгай А.Г., Теренда Н.О. Реваскуляризація міокарда – провідна методика у лікуванні ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда. Журнал імені Л.Я.Ковальчука «Шгитальна хірургія». 2016; 4: 84-87.

235. Peters K. S., Rivera E., Warden C., Harlow P. A., Mitchell S. L., Calcutt M W., Samuels D. C., Brantley Jr. M. A. Plasma Arginine and Citrulline are Elevated in Diabetic Retinopathy. Am J Ophthalmol. 2022;235:154-162. PubMed PMID: 34587493. doi: 10.1016/j.ajo.2021.09.021.

236. Sun Y., Kong L., Zhang A.H., Han Y., Sun H., Yan G.L., Wang X.J. A Hypothesis From Metabolomics Analysis of Diabetic Retinopathy: Arginine-Creatine Metabolic Pathway May Be a New Treatment Strategy for Diabetic Retinopathy.Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Mar 24;13:858012. PubMed PMID: 35399942. doi: 10.3389/fendo.2022.858012.

237. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. Rev Cardiovasc Med. 2022;23(2):73. PubMed PMID: 35229564. doi: 10.31083/j.rcm2302073.

238. Marei I., Chidiac O., Thomas B., Pasquier J., Dargham S., Robay A., Vakayil M., Jameesh M., Triggle C., Rafii A., Jayyousi A., Al Suwaidi J., Abi Khalil C. Angiogenic content of microparticles in patients with diabetes and coronary artery disease predicts networks of endothelial dysfunction. Cardiovasc Diabetol. 2022;21(1):17. PubMed PMID: 35109843. doi: 10.1186/s12933-022-01449-0.

239. Alfaro S., Acuña V., Ceriani R., Cavieres M.F., Weinstein-Oppenheimer C.R., Campos-Estrada C. Involvement of Inflammation and Its Resolution in Disease and Therapeutics. Int J Mol Sci. 2022;23(18):10719. PubMed PMID: 36142625. doi: 10.3390/ijms231810719.

240. Xu J., Zhou H., Cheng Y., Xiang G. Identifying potential signatures for atherosclerosis in the context of predictive, preventive, and personalized medicine using integrative bioinformatics approaches and machine-learning strategies.EPMA J. 2022;13(3):433-449. PubMed PMID: 36061826. doi: 10.1007/s13167-022-00289-y.

241. Tapia-Castillo A., Carvajal C.A., Pérez J.A., Fardella C.E. Clinical, biochemical, and miRNA profile of subjects with positive screening of primary aldosteronism and nonclassic apparent mineralocorticoid excess. Endocrine. 2022 Aug;77(2):380-391. PubMed PMID: 35676467. doi: 10.1007/s12020-022-03103-x.

242. Xiong Y., He Y.-L., Li X.-M., Nie F., Zhou X.-K. Endogenous asymmetric dimethylarginine accumulation precipitates the cardiac and mitochondrial dysfunctions in type 1 diabetic rats. Eur J Pharmacol. 2021;902:174081. PubMed PMID: 33901463. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174081.

243. Tune J.D., Goodwill A.G., Sassoon D.J., Mather K.J. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. Transl Res. 2017;183:57-70.

244. Herbison P., Wong C-K. Has the difference in mortality between percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting in people 155 with heart disease and diabetes changed over the years? A systematic review and meta-regression. BMJ Open. 2015;5(12):e010055.doi: 10.1136/bmjopen2015-010055.

245. Li N., Yang Y.G., Chen M.H. Comparing the adverse clinical outcomes in patients with non-insulin treated type 2 diabetes mellitus and patients without type 2 diabetes mellitus following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2016;16(1):238.

246. Alarcón P.P., Torre E. L. M., Sánchez P.M., Escobedo R. R., Barreiro S. C., Martínez G. R., Alvarez E. D. Cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus in Spain according to the Primary Care Clinical Database (BDCAP) in 2017. Med Clin (Barc). 2022;158(4):153-158. PubMed PMID: 33810870. doi: 10.1016/j.medcli.2020.12.040.

247. Alarcón P.P., Torre E. L. M., Sánchez P.M., Escobedo R. R., Barreiro S. C., Martínez G. R., Alvarez E. D. Cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus in Spain according to the Primary Care Clinical Database (BDCAP) in 2017. Med Clin (Barc). 2022;158(4):153-158. PubMed PMID: 33810870. doi: 10.1016/j.medcli.2020.12.040.

248. Muraki R., Teramoto A.,Sugimoto K., Sugimoto K., Yamada A., Watanabe E. Automated detection scheme for acute myocardial infarction using convolutional neural network and long short-term memory. PLoS One.2022; 17(2):e0264002. PubMed PMID: 35213592. doi: 10.1371/journal.pone.0264002.

249. Yozgat C.Y., Yesilbas O., Iscan A., Yurtsever I., Temur H. O., Bayramova N., Ergun G., Tekin N., Yozgat Y. Development of Antiarrhythmic Therapy-Resistant Ventricular Tachycardia, Ventricular Fibrillation, and Premature Ventricular Contractions in a 15-Year-Old Patient. J Pediatr Intensive Care. 2020;11(1):72-76. PubMed PMID: 35178281 PMCID: PMC8843404. doi: 10.1055/s-0040-1715851.

250. Hatori M., Sakakura K., Taniguchi Y., Jinnouchi H., Tsukui T., Yamamoto K., Seguchi M., Wada H., Fujita H. Factors Associated with In-Hospital Death in Patients with Killip Class 3 Acute Myocardial Infarction. Int Heart J. 2021;62(4):756-763. PubMed PMID: 34276022. doi: 10.1536/ihj.21-078.

251. Babes E. E., Bustea C., Behl T., Abdel-Daim M. M., Nechifor A. C., Stoicescu M., Brisc C. M., Moisi M., Gitea D., Iovanovici D. C., Bungau A. F., Tit D. M., Bungau S. G. Acute coronary syndromes in diabetic patients, outcome, revascularization, and antithrombotic therapy. Biomed Pharmacother. 2022;148:112772.PubMed PMID: 35245735. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112772.

252. Scudeler T.L., Godoy L.C., Hoxha T., Kung A., Moreno P.R., Farkouh M.E.

Revascularization Strategies in Patients with Diabetes and Acute Coronary Syndromes. Curr Cardiol Rep. 2022; 24(3):201-208. PubMed PMID: 35089503. doi: 10.1007/s11886-022-01646-z.

253. Yang T., Liu Y., Li L., Zheng Y., Wang Y., Su J., Yang R., Luo M., Yu C. Correlation between the triglyceride-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio and other unconventional lipid parameters with the risk of prediabetes and Type 2 diabetes in patients with coronary heart disease: a RCSCD-TCM study in China. Cardiovasc Diabetol. 2022;21(1):93. PubMed PMID: 35659300. doi: 10.1186/s12933-022-01531-7.

254. Babes E.E., Stoicescu M., Bungau S.G., Uivarosan D., Tit D.M., Toma M.M., Bungau A.F., Bustea C. Left Ventricle Outflow Tract Velocity-Time Index and Right Ventricle to Left Ventricle Ratio as Predictors for in Hospital Outcome in Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. Diagnostics (Basel). 2022 May 13;12(5):1226. PubMed PMID: 35626382. doi: 10.3390/diagnostics12051226.

255. Jia F., Chen L., Fang L., Chen W. IRAK-M deletion aggravates acute inflammatory response and mitochondrial respiratory dysfunction following myocardial infarction: A bioinformatics analysis. J Proteomics. 2022;257:104512. PubMed PMID: 35139396. doi: 10.1016/j.jprot.2022.104512.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Feldman D.A. Prognostics of complicated course of acute myocardial infarction with concomitant type 2 diabetes mellitus based on use of endothelial monocyte activating polypeptide-II. / D.A. Feldman, N.G. Ryndina, P.G. Kravchun, I.M. Dobrovolska // Official journal of the Polish Medical Association «Wiadomosci Lekarskie». Volume LXXV, issue 1 part 1.– 2022. – C. 65-69. Poland, January, 2022. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

2. Фельдман Д.А. Маркери ендотеліальної дисфункції як предиктори ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. / Д.А.Фельдман, Н.Г.Риндіна, П.Г.Кравчун // Український журнал медицини, біології та спорту. Том 5 №6 (28). Миколаїв, Україна, 12 листопада 2020 р. С. 195-201. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

3. Фельдман Д.А. Прогностичне значення асиметричного диметиларгініну щодо розвитку ускладнень в госпітальному періоді гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST у хворих на цукровий діабет 2 типу. / Д.А.Фельдман, Н.Г.Риндіна, П.Г.Кравчун, Крайз І.Г., Забашта В.Ф. // Український журнал медицини, біології та спорту. Том 6№1 (29). Миколаїв, Україна, 14 січня 2021 р. С. 145-152. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

4. Фельдман Д. А. Прогностичне значення ендотеліального моноцитактивуючого пептиду-II у хворих на гострий інфаркт міокарда в

поєднанні з цукровим діабетом 2 типу як маркера розвитку повторних серцево-судинних подій протягом 6 місяців спостереження. / Д.А.Фельдман // Науково-практичний журнал «Art of Medicine». №4 (20). Івано-Франківськ, Україна, жовтень-грудень 2021 р.С. 102-107. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

5. Фельдман Д. А. Асиметричний диметиларгінін – маркер повторних серцево-судинних подій у хворих з коморбідною патологією. / Д.А.Фельдман // Вістник Вінницького національного медичного університету. Том №4 (25). Вінниця, Україна, грудень 2021 р. С. 567-571. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

6. Фельдман Д. А. Прогностична цінність ендотеліального моноцитактивуючого пептиду – II щодо розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у госпітальному періоді гострого інфаркту міокарда у хворих на цукровий діабет 2 типу. / Д.А.Фельдман, Н.Г.Риндіна // «Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії». Том №21, випуск 4 (76). Полтава, Україна, 2021 р. С. 80-85. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

7. Фельдман Д. А. Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу протягом 6 місяців спостереження. / Д.А.Фельдман // Вістник Вінницького національного медичного університету. №1 (26).– 2022. – С. 59-65. Вінниця, Україна, березень 2022 р. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

8. Фельдман Д. А. Динаміка показників кардіогемодинаміки у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу протягом 6

місяців спостереження. / Д.А.Фельдман // Український журнал медицини, біології та спорту. Том 7 №2 (36). – 2022. – С. 143-149. Миколаїв, Україна, 12 квітня 2022 р. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

9. Фельдман Д. А. Динаміка показників ліпідного профілю крові у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу в залежності від обраної тактики лікування. / Д.А.Фельдман // Український журнал медицини, біології та спорту. Том 7 №3 (37). – 2022. – С. 183-191. Миколаїв, Україна, 15 червня 2022 р. (*Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті*).

10. Фельдман Д. А. Кореляційні зв'язки ендотеліального моноцитактивуючого пептиду-II та тропоніну I у хворих на коморбідну патологію. / Д.А.Фельдман // Український журнал медицини, біології та спорту. Том 7 №4 (38). – 2022. – С. 69-75. Миколаїв, Україна, 25 липня 2022 р. (*Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті*).

11. Фельдман Д. А. Динаміка рівня ендотеліального моноцитактивуючого пептиду-II у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу. / Д.А.Фельдман // Український журнал медицини, біології та спорту. Том 7 №6 (40). – 2022. – С. 109-115. Миколаїв, Україна, 29 листопада 2022 р. (*Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті*).

12. Feldman D.A. Interaction of asymmetric dimethylarginine, troponin I level and diabetes mellitus 2 type severity in patients with acute myocardial infarction. / D.A.Feldman, N.G.Ryndina //Asian Journal of Health Sciences. №8 (2):44 – 2022. – С. 1-10. Vietnam, 30 November 2022 (*Здобувач здійснила*

обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Фельдман Д.А. Клінічне значення рівню асиметричного диметиларгініну у хворих на гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу. / Д.А.Фельдман // «Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення». Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої дню науки. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор`єва НАМН України». Харків, Україна, 21 травня 2021 р.С.51. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*

2. Фельдман Д.А. Ендотеліальний моноцитактивуючий пептид ІІ – предиктор несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. / Д.А.Фельдман, Н.Г. Риндіна // «XII Національний конгрес кардіологів України». Матеріали XII Національного конгресу кардіологів України. Український кардіологічний журнал. Київ. Україна, 21-24 вересня 2021 р. С.41-43. (*Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді*).

3. Feldman D. Endothelial monocyte activating polypeptide – II a diagnostic factor for the adverse course of acute myocardial infarction with concomitant type 2 diabetes mellitus. / D.Feldman, N. Ryndina // «International Scientific Inderdisciplinary Congrence «ISIC-2021» for medical students and young scientists». Kharkiv National Medical University. Kharkiv, Ukraine, October 20-22. С. 83-84. (*Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді*).

4. Фельдман Д. А. Динаміка рівня асиметричного диметиларгініну у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. / Д. А. Фельдман, Н.Г.Риндіна, В.П.Безкишкий // Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття». – 2023. – С. 124-125. Харків, Україна, 13-15 лютого 2023 р. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Фельдман Д.А. Диагностическая роль маркеров эндотелиальной дисфункции у лиц с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. / Д. А. Фельдман // Сборник материалов I Международной дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Future perspectives of science and education», посвящённой Году молодёжи Республики Казахстан. Актобе, Казахстан, 16-17 мая 2019 р. С. 138. (*Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез*).

2. Фельдман Д. А. Маркери ендотеліальної дисфункції та їх прогностичне значення щодо перебігу ішемічної хвороби серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. / Д. А. Фельдман // «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Дев'ятнадцяті Данилевські читання). Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України». Харків, Україна, 27-28 лютого 2020 р. С. 174-175. (*Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез*).

3. Фельдман Д.А. Рівень асиметричного диметиларгініну у хворих на гострий інфаркт міокарда в залежності від наявності чи відсутності цукрового діабету 2 типу. / Д.А.Фельдман, Н.Г.Риндіна // «Щорічні терапевтичні

читання». Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Харків, Україна, 22 квітня 2021 р. С. 159. (*Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез*).

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 09:17:54 27.09.2023

Назва файлу з підписом: Дисертація Д.А. Фельдман.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 2.9 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Дисертація Д.А. Фельдман.pdf
Розмір файлу без підпису: 3.3 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ФЕЛЬДМАН ДІАНА АРКАДІЇВНА
П.І.Б.: ФЕЛЬДМАН ДІАНА АРКАДІЇВНА
Країна: Україна
РНОКПП: 3402405668
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 09:17:53 27.09.2023
Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»
Серійний номер: 248197DDFAB977E5040000005014FE00CDB41704
Алгоритм підпису: ДСТУ-4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований